

THESIS

GIESSEN

1967

Aus der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Veterinärklinik
der Justus-Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. H. Tillmann

UNTERSUCHUNGEN ZUR SPASMOLYSE DES ISOLIERTEN UTERUSMUSKELS VOM RIND

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Manfred Ley
Tierarzt aus Bitterfeld

Gießen 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Veterinärklinik
der Justus-Liebig-Universität zu Gießen

Direktor: Professor Dr. H. Tillmann

UNTERSUCHUNGEN ZUR SPASMOLYSE DES ISOLIERTEN UTERUSMUSKELS VOM RIND

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von

Manfred Ley

Tierarzt aus Bitterfeld

Gießen 1967

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät in Gießen

Dekan: Professor Dr. H. Bartels

Berichterstatte: Professor Dr. H. Tillmann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 12. 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Schrifttum	4
A. Der Kinderstern als Zeitspiegel	4
1. Entwicklungs- bzw. Entwicklungsstadiums Zeitspiegel	4
2. Funktionelle Betrachtung des Sterns	7
a) Identifiziert mit Identifiziert	7
b) Konstruktive Funktion	8
c) Energieverbraucher des Kindes	17
d) Erregung	18
e) Erregungsübertragung	20
f) Konzeption	21
g) Identifizierung des Kindes in identische	22
Welt der Identifizierung	22
h) Identifizierung Meinen lieben Eltern	27
B. Identifizierung und Identifizierung des Kindes	28
C. Identifizierung in der Identifizierung	29
1. Identifizierung, Identifizierung und Identifizierung	29
2. Identifizierung, Identifizierung, Identifizierung	31
a) Identifizierung	31
b) Identifizierung	32
c) Identifizierung	33
d) Identifizierung	34
III. Eigene Versuche	35
A. Identifizierung und Identifizierung	35
B. Identifizierung und Identifizierung des Kindes	36

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Schrifttum	4
A. Der Rinderuterus als Testorgan	4
1. Anatomisch-histologische Grundlagen	4
2. Funktionelle Betrachtung des Uterus	7
a) Elastizität und Plastizität	7
b) Kontraktile Proteine	8
c) Energievorrat des Muskels	12
d) Erregung	15
e) Erregungsausbreitung	19
f) Kontraktion	21
g) Uterusmotilität des Rindes in Abhängigkeit der Ovarialhormone	23
h) Kaliumkontraktur	27
B. Ovarieller und uteriner Zyklus des Rindes	29
C. Spasmolytika in der Geburtshilfe	34
1. Einteilung, Auswertung und Wirkungsmechanismus	34
2. Pharmakologie, Klinik, Indikation	41
a) Efosin	41
b) Isaverin	45
c) Monzal	47
d) Paverin	51
III. Eigene Versuche	52
A. Material und Methodik	52
B. Spontanmotilität des geschlechtsreifen Rinderuterus	55

	Seite
C. Besprechung der Ergebnisse	59
D. Auswertung der Versuche	61
1. 1 mg%ige Lösung der Spasmolytika	61
2. Dosierungsabhängige Lösung der spasmolytischen Substanzen	84
3. Lösungen der Isaverinkomponenten in Reinsubstanz	96
E. Besprechung der Ergebnisse	108
F. Spontanmotilität, Kaliumkontraktur und Spasmolyse bei Uteri mit pathologischen Eierstocksbeunden	113
G. Besprechung der Ergebnisse	114
H. Zusammenfassung	115
IV. Literaturverzeichnis	116

Lebenslauf

I. Einleitung

Ein normaler Ablauf der Geburt ist von der zeitgerechten Eröffnung der Zervix und der geregelten Wehentätigkeit abhängig. In der Tiergeburtshilfe wird daher die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung der Funktion des Gebärmuttermuskels immer größere Bedeutung zugemessen.

Neben den bekannten Pharmaka, die die Spontanmotilität des Uterus im fördernden Sinne durch Tonussteigerung mit Frequenzzunahme beeinflussen, gewinnen in neuerer Zeit diejenigen an Interesse, die eine therapeutisch indizierte Tonussenkung hervorrufen, da Zervixeröffnung und Geburtswehen von einer maximalen Tonustiefstellung im Myometrium abhängig sind.

Substanzen, die an der Membran der Myometriumzelle einen abdichtenden Effekt für Kalium-Ionen erzielen, sind in der Lage, einen erhöhten Muskeltonus zu senken. Derartige Präparate, sogenannte m u s k u l o t r o p e S p a s m o l y t i k a , zeigen besondere Affinität zu den glatten Muskelzellen des Uterus.

Ihre Wirkung, über die geburtshilflichen Beobachtungen hinaus, am isolierten Organ zu untersuchen, ist Aufgabe dieser Arbeit, in der folgende Spasmolytika an Uterussegmenten des Rindes getestet werden: Efoso, Isaverin, Monzal und Paverin.

II. Schrifttum

A. Der Rinderuterus als Testorgan

1. Anatomisch-histologische Grundlagen

Eine Erläuterung der Morphologie und Physiologie des Rinderuterus erscheint notwendig, da dieses Organ bei allen Versuchen als Testobjekt diente.

Unabhängig von seiner tierartlich recht unterschiedlichen Form hat der Uterus die Aufgabe als Brutraum zu dienen und unter der Geburt die Kräfte für die Austreibungswehen zu liefern.

Die Gebärmutter des Rindes besteht aus den paarigen Hörnern (Cornua uteri), dem unpaaren Körper (Corpus uteri) und dem unpaaren Hals (Zervix uteri). Die Nomenklatur für den Rinderuterus hat sich ständig geändert. So bezeichnen ihn MARTIN u. SCHAUDER (1938) als Uterus bipartitus, während SEIFERLE u. ACKERKNECHT ihn Uterus bicornis subseptus nennen. ZIETZSCHMANN führt den Begriff falscher Uterus bicornis ein und schließlich sprechen ZIETZSCHMANN u. NICKEL von einem Uterus bicornis compositus (zit. n. PREUSS, 1953). Nach Seiferles Ansicht ist für die Aufstellung der Typenbezeichnung nur der Grad der inneren Verschmelzung bei der Müller'scher Gänge maßgebend. Daher erachten PREUSS (1952), NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE (1960) und TILLMANN (1960) die Bezeichnung uterus bicornis für ausreichend.

Die beiden Gebärmutterhörner sind zwei allmählich kranial sich verjüngende Rohre von je 35 - 45 cm Gesamtlänge (NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE (1960)), die im kaudalen Abschnitt parallel verlaufen. Kranial divergieren sie unter gleichzeitiger schraubiger Aufrollung über kranial nach ventral und wieder nach dorsal, insgesamt aber etwas nach lateral. Die äußere konvexe Kontur ihrer widderhornartigen Krümmung wird als Curvatura

major, die innere konkave, als *Curvatura minor* bezeichnet (PREUSS, 1953). Derselbe Autor unterscheidet an den Hörnern drei Abschnitte, nämlich 1. den kranialen oder Eileiterabschnitt, 2. den Mittelabschnitt, der kranial vom Lig. infundibulo-cornuale, kaudal durch das Lig. intercornuale begrenzt wird und 3. den kaudalen, parallelen Abschnitt, der vom Uteruskörper bis zum kranialen Rand der Ligg. intercornualia reicht.

Die kaudal zu einem Doppelrohr vereinigten Uterushörner münden getrennt in den Fundus des etwa 3 cm langen Uteruskörpers ein (NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE 1960).

Während die getrennte Eintrittsstelle der vereinigten Uterushörner in den Fundus des Uteruskörpers als "kaudale Bifurcation" benannt wird, spricht man von jener Stelle als "kraniale Bifurcation", wo die zunächst parallel verlaufenden, äußerlich zum "scheinbaren Uteruskörper" vereinigten Uterushörner auseinanderstreben.

Kaudal auf den Parallelabschnitt der Uterushörner folgt der Uteruskörper, von der kaudalen Bifurcatio uteri bis zur Zervix uteri reichend (PREUSS, 1953).

Da die Gebärmutter ein Hohlmuskel ist, hat bei der Betrachtung seiner Mechanik die Muskulatur sowohl für die Kontraktionsvorgänge im ingraviden Uterus als auch bei der Geburt große Bedeutung. Die Wand des Uterus besteht aus einer Mucosa (Endometrium), einer Muscularis (Myometrium) und der Serosa (Perimetrium) (TRAUTMANN u. FIEBIGER, 1949; KRÖLLING u. GRAU, 1960).

Dem Endometrium sitzt beim Rind ein nur zeitweise Flimmerhaare tragendes geschichtetes Zylinderepithel auf, das zur Sekretion befähigt ist. Die Propria enthält zahlreiche verästelte, tubulöse Einzeldrüsen, Uterindrüsen genannt und besteht aus einer Art reticulärem Bindegewebe, das subepithelial und in der Umgebung der Uterindrüsen zellreich ist. Die tiefste Lage der Propria

weist einen fibrillären Bau auf mit zahlreichen Blutgefäßen. Das Endometrium liegt ohne Submucosa dem Myometrium direkt an.

Das Perimetrium ist die Fortsetzung der den Uterus umhüllenden Plica lata (TRAUTMANN u. FIEBIGER, 1949).

Durch das Gefäße und Nerven enthaltende Stratum vasculare wird das aus glatten Fasern bestehende Myometrium in eine innere stärkere Kreis- und eine äußere schwächere Längsfaserschicht geteilt (KRÖLLING u. GRAU, 1960). Die beiden Muskelschichten unterscheiden sich in Verlaufsrichtung und Abstammung (PREUSS, 1952). Inframukös liegt die sogenannte Stammuskulatur, auch Archimyometrium oder Primordialmuskulatur genannt, die eine reine Ringsmuskulatur darstellt. Infraserös findet sich die von den Ligg. lata uteri auf die Gebärmutter übergehende Longitudinalmuskelschicht, die in eine dorsale stärkste, eine ventrale schwächere und eine laterale schwächste, dem mesometralen Rand parallelverlaufende unterteilt wird.

LEIBRECHT (1953) wies nach, daß die Struktur der Ringsmuskulatur beim Rind keine reine ringförmige Anordnung aufweist, sondern vielmehr aus einem in zirkulärer Richtung langgestreckten Maschenwerk besteht, das sich ineinander verflechtet. Die Ringsmuskulatur des geschlechtsreifen Uterushornes stellt nach PREUSS (1952) eine modifizierte Kreismuskulatur dar. "Die Modifikation besteht darin, daß flachgängige Schraubenlinienteile beiderlei Drehsinnes langgestreckt Maschen bilden, deren Hauptdiagonale zirkulär und rechtwinklig zur Hornlängsachse verläuft und von denen je zwei Maschen in Verlängerung ihrer Hauptdiagonalen durch ein rein zirkuläres Bündel verbunden werden" (PREUSS, 1952).

2. Funktionelle Betrachtung des Uterus

a) Elastizität und Plastizität

Nicht nur im Endometrium spiegeln sich die Veränderungen während des Zyklus, der Implantation, der Gravidität, des Partus und des Puerperiums wider, sondern auch in den molekularen Strukturen des Myometriums.

Die dem Myometrium dabei zufallenden Funktionen beruhen zum großen Teil auf seiner Fähigkeit zur Kontraktion. Für die Kontraktilität des Uterus wiederum haben die elastischen und plastischen Eigenschaften des Myometriums eine gewisse Bedeutung (DÖCKE, 1962).

Auf Grund seiner Elastizität verkürzt sich der glatte Muskel nach einer Dehnung; erreicht aber seine Ausgangslage nicht wieder (ZIMMER, MARTIUS, ENGELHORN, 1960), sondern geht durch sein plastisches Verhalten in eine neue Ruhelage über, um in dieser zu verharren (REIN u. SCHNEIDER, 1964).

Bei geringer Belastung läßt sich das Myometrium leicht dehnen. In charakteristischer Weise wirkt es dann plötzlich im bereits verlängerten Zustand mit zunehmender Stärke den Dehnungskräften entgegen (GREVEN, 1959).

Elastizität und Plastizität sind nach ZIMMER, MARTIUS und ENGELHORN (1960) als zwei voneinander unabhängige Komponenten aufzufassen, deren Größen in keinem faßbaren Verhältnis zueinander stehen (DÖCKE, 1962). Zum Unterschied zur elastischen Deformation ist die plastische nach Wegfall der deformierenden Kräfte nicht spontan reversibel (GREVEN, 1959).

Beim parallelfaserigen glatten Muskel stellte REICHEL (1960) fest, daß sich das plastische Nachgeben an und in der Muskelfaser selbst vollzieht. Die plastischen

Zustandsänderungen spielen sich im Bereich der molekularen Strukturen, den kontraktile Elementen, ab (GREVEN, 1959).

Die Moleküle geraten während des plastischen Nachgebens in eine dauernde Unordnung, die durch einfache Entlastung des gedehnten Muskels nicht zu beheben ist. Erst eine isotonische Kontraktion führt den plastisch gedehnten Muskel auf die Ausgangslage zurück (REIN u. SCHNEIDER, 1964).

Seinen hohen Belastungen in der Trächtigkeit kann das Myometrium allein durch Wachstum der Zellen nicht gerecht werden. Vielmehr hängt die enorme Vergrößerung des Uterus von der Dehnbarkeit des Myometriums ab. Diese mechanische Leistungsfähigkeit der Gebärmuttermuskulatur wird in sinnvoller Weise, den jeweiligen Anforderungen entsprechend, von den Ovarialhormonen beeinflusst (ZIMMER, 1959). Beweis dafür sind die Versuche von ZIMMER an Kastratenuteri, die nach Oestrogen- und Progesteron-Substitution so dehnbar wie die geschlechtsreifer Tiere wurden.

b) Kontraktile Proteine

Die kontraktile Proteine stellen einen der Hauptakteure der Muskelkontraktion dar und sind auch als Träger der Kontraktilität der Uterusmuskulatur anzusehen.

CSAPO (1955) konnte an Zellen trächtiger Kaninchenuteri erkennen, daß im Zytoplasma zahlreiche Myofibrillen vorhanden sind, die aus noch kleineren Einheiten, den Filamenten bestehen. Diese Filamente setzen sich aus kontraktile Proteinen zusammen.

In elektrophoretischen Untersuchungen von Extrakten aus der Gebärmuttermuskulatur von Kaninchen fanden BLASIUS u. SCHUCK (1955) drei Eiweißfraktionen, nämlich Myoalbumin, Aktomyosin und Myogen. Ausschlaggebend für die Kontraktion ist das Aktomyosin (SZENT-GYÖRGYI), das kein einheitliches Protein ist, sondern aus Myosin A und Myosin B besteht. Mittels Ultrazentrifuge konnten SCHRAMM u. WEBER aus dem Myosin eine leichte (L) und eine schwere (S) Komponente isolieren. Das S-Myosin, mit dem Myosin B identisch, weist zwei Bestandteile auf: Myosin und Aktin; während das L-Myosin bzw. Myosin A reines Myosin, das nicht mit Aktin kombiniert ist, darstellt (SCHWALM, CRETIUS, LANGE, 1955).

SNELLMANN und Mitarbeiter bezeichneten (wegen ihrer zum Teil andersartigen Struktur) die dem Aktomyosin der Skelettmuskulatur entsprechende Proteinkomponente der Uterusmuskulatur als Tropomyosin (zit. n. BLASIUS u. SCHUCK, 1955).

Myosin, ein stäbchenförmiges Teilchen, neigt unter ionalen Bedingungen des Muskels zur Aggregation. Seine Moleküle sind zu Filamenten vereinigt, die in hexagonaler Anordnung ausschließlich in den doppelbrechenden sogenannten A-Banden der Skelettmuskulatur liegen (HASSELBACH, 1963).

Das Aktinmolekül des Skelettmuskels ist durch seine globäre Struktur gekennzeichnet. Als fädige Aggregate liegen die Aktinteilchen im ionalen Zustand vor. Die Einzelmoleküle sind zu langgezogenen Doppelspiralen, den F-Aktinfilamenten, vereinigt, die an den Z-Membranen fixiert, in die Zwischenräume der Myosinfilamente eindringen (HASSELBACH, 1963).

Nach den Befunden von ROZSA (1946) lassen sich Aktin und Myosin der Skelett-, Herz- und glatten Muskulatur in vitro beliebig miteinander austauschen,

ohne die Kontraktilität negativ zu beeinflussen (zit. n. SCHWALM, CRETIVS, LANGE, 1955).

Weder Myosin- noch Aktinfilamente sind einzeln zur Kontraktion befähigt. Hingegen sind das isolierte Myosin und die Myosinfilamente ebenso wie der kontraktile Proteinkomplex in der Lage, in einer enzymatischen Reaktion die endständige Phosphatgruppe von dem Adenotriphosphat (ATP) abzuspalten (HASSELBACH, 1963). Als Enzym, welches die ATP-Spaltung auslöst, wirkt das kontraktile Protein selbst (zit. n. RUSSE, 1963).

Ein eingehender Vergleich zwischen den Eiweißkomponenten der Uterus- und der Skelettmuskulatur soll hier nicht angestellt werden. Es sei nur soviel gesagt, daß die Unterschiede auf kontraktilen, ferment- und kolloid-chemischen Eigenschaften beruhen. So beschreiben z. B. SNELLMANN u. TENOW einen weiteren Proteinbestandteil des kontraktilen Systems der Gebärmutter, das sogenannte Nukleotropomyosin, dessen Gehalt sowohl im graviden als auch nichtgravidem Rinderuterus etwa 10 % beträgt (zit. n. HASSELBACH u. LEDERMAIR, 1958).

Es wird allgemein anerkannt, daß die Leistung und der Tonus der Uterusmuskulatur eine Funktion seiner Tropomyosinkonzentration ist. Regulierend auf den Eiweißgehalt des Myometrium greift das Endokrinium ein. Die Menge des kontraktilen Protein wird durch Oestrogene gesteuert, und ist dann maximal, wenn eine vorherige Intensivierung des Stoffwechsels stattfindet. Ein Progesteroneinfluß darauf konnte nicht nachgewiesen werden (CSAPO, 1955).

Den Sexualhormoneffekt auf die Vermehrung der Strukturproteine prüften SCHUCK u. BLASIVS (1955). Im geschlechtsreifen Uterus ist nach ihrer Darstellung das Follikelhormon allein für den Aufbau des Akto-

myosin verantwortlich. Während der Trächtigkeit, in der der Höhepunkt der physiologischen Leistungsfähigkeit erreicht wird, tragen Oestrogene und Progesteron gemeinsam, im Gegensatz zu CSAPOS Meinung, der eine Beteiligung des Progesterons verneint, zur Erhöhung der kontraktilen Proteine im Myometrium bei. Das Choriongonadotropin scheint für den Auf- und Abbau zweier Unterfraktionen der Muskelproteine des Uterus wichtig zu sein und gleichzeitig eine forcierte Wirkung auf die Bildung von Follikelhormon und Progesteron zu haben.

Die proteinaufbauende Wirkung des Follikelhormons konnte auch CSAPO (1955) nachweisen. In der natürlichen Brunst kastrierte Kaninchen verloren innerhalb von 3 Wochen 80 % ihrer ursprünglichen Aktomyosinmenge, um nach Oestrogenapplikation ihren alten Zustand wieder zu erlangen.

Auf die Zusammensetzung des Serumeiweißbildes hat das Follikelhormon keinen charakteristischen Einfluß (SCHUCK u. BLASIUS, 1955).

Bei menschlichen und tierischen Uteri fand CSAPO in der Schwangerschaft eine Zunahme des Gesamtgehaltes an Aktomyosin und Myosin je Gewichtseinheit von ungefähr 50 %. Außerdem vollzog sich eine Verschiebung des Aktomyosin (AM)- Myosin (M)-Verhältnisses zugunsten des AM. Während im nichtschwangeren Uterus das AM etwa 30 % der AM- M-Mischung betrug, stieg der AM-Anteil gegen Ende der Gravidität auf etwa 60 % an. Post partum sank sehr schnell der erhöhte Proteingehalt wieder ab (SCHWALM, CRETIVUS, LANGE, 1955).

An der Gebärmutter vom Kaninchen kamen LEDERMAIR u. HASSELBACH (1959) zu dem Ergebnis, daß der Eiweißgehalt pro Gramm Naßgewicht in der Reihenfolge Kastratenuterus, Normaluterus und Uterus eines hor-

monbehandelten Tieres nicht zunimmt. Eine größere mechanische Leistung des Myometriums ist ihrer Ansicht nach nicht durch eine Zunahme der kontraktilen Proteine, sondern durch eine Verbesserung der Kontraktilität dieser Stoffe bedingt.

c) Energievorrat des Muskels

Außer den kontraktilen Proteinen sind zur Muskelkontraktion Energiedonatoren und die Anwesenheit gewisser Ionen erforderlich (CRETIUS, 1958).

Die Energie für die mechanische Leistung der lebenden Muskeln wird aus dem Zellstoffwechsel gewonnen. Dem Kohlehydratstoffwechsel scheint dabei die wichtigste Rolle zuzufallen. Eine Übersicht dieser Vorgänge vermittelt das Schema auf Seite 13 nach EMBDEN u. MEYERHOF (SCHEUNERT u. TRAUTMANN, 1965).

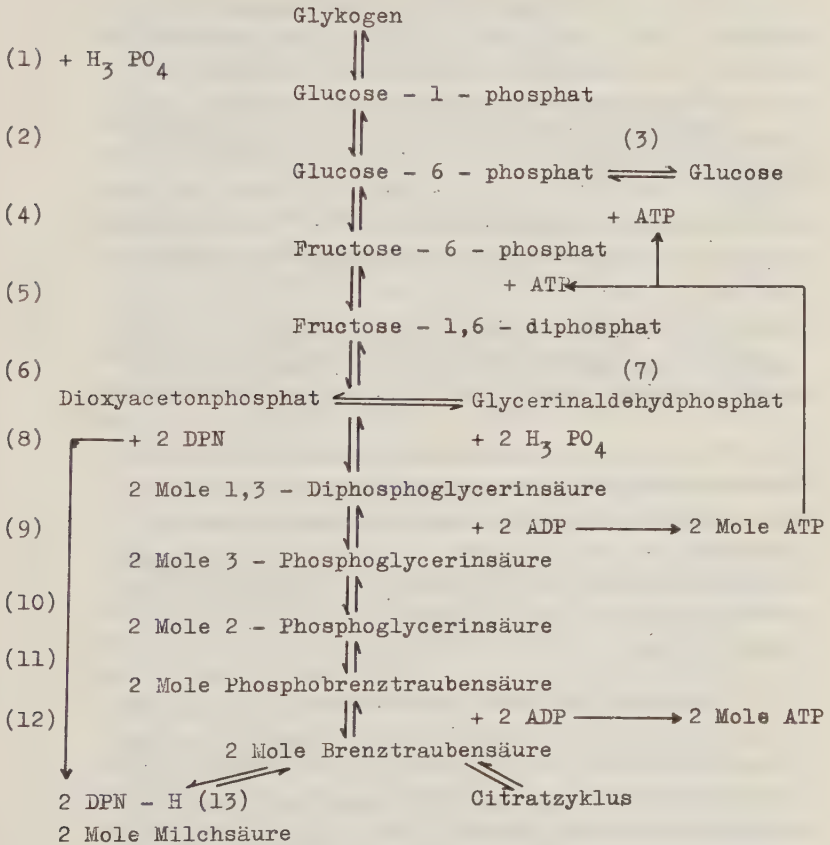
Vier chemische Spaltungsreaktionen werden dabei wirksam:

1. Partielle Dephosphorylierung der Adenosintriphosphorsäure
2. Spaltung der Kreatinphosphorsäure
3. Bildung von Milchsäure aus Glykogen
4. Oxydation von Kohlenhydratäquivalenten

Diese Reaktionen laufen, außer der vierten, nebeneinander und auch reversibel ab, wobei jede die Energie aus der vorigen entnimmt (DÖCKE, 1962).

Der anaerobe Glykogenabbau erfolgt über phosphorylierte Zwischenstufen bis zur Brenztraubensäure oder bei Sauerstoffmangel bis zur Milchsäure. Ein Teil der Energie wird dabei freigesetzt, während die Entbindung der gesamten Energie sich durch den weiteren anaeroben Abbau über den Zitronensäurezyklus und die Atmungskette bis zur Kohlensäure und Wasser vollzieht (SCHEUNERT u. TRAUTMANN, 1965). Andererseits geht nach FLECKENSTEIN (1955) die Fähigkeit der Repolari-

Der glykolytische Kohlenhydratabbau nach dem
Emden - Meyerhof-Schema
(aus SCHEUNERT - TRAUTMANN, 1965)



Anaerob

Aerob

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| (1) Phosphorylase | (8) 3-Phosphoglycerinaldehyd- |
| (2) Phosphoglucomutase | dehydrogenase |
| (3) Hexokinase | (9) 3-Phosphoglycerinsäurekinase |
| (4) Phosphohexoseisomerase | (10) Phosphoglyceromutase |
| (5) Phosphohexokinase | (11) Enolase |
| (6) Aldolase | (12) Brenztraubensäurekinase |
| (7) Triosephosphatisomerase | (13) Milchsäuredehydrogenase |

sation der Zelle durch Hemmung der Atemfermente, der Glykolyse und durch Blockierung des Zitronensäurezyklus verloren.

Als eigentlicher Energiespender ist das Adenosintriphosphat (ATP), der physiologische Betriebsstoff der Kontraktion, anzusehen. Es wird stufenweise unter Einfluß eines Muskelproteins, dem Aktomyosin, in Adenosindiphosphorsäure (ADP) und in anorganisches Phosphat überführt.

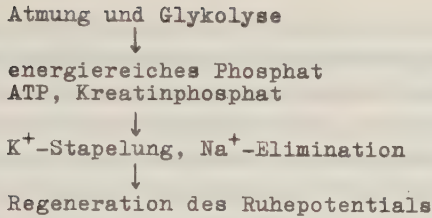
Durch die Erdalkalitionen Mg^{++} und Ca^{++} wird die Spaltung bis zur ADP aktiviert (HASSELBACH u. LEDERMAIR, 1958).

Neben der Aufgabe als Energiespender fällt dem ATP noch die Funktion als "Weichmachersubstanz" zu (A. WEBER, PORTZEHL, zit. n. WAGNER, 1958).

Die Energie aus der ATP-Spaltung wirkt direkt durch Wechselwirkung des ATP mit den kontraktile Proteinen (HASSELBACH, 1963). Nach ENGELHARDT und LJUBIMOVA soll das kontraktile Protein die terminale Phosphatgruppe von ATP abspalten können und damit fermentative Eigenschaften besitzen (zit. n. WAGNER, 1958).

Da die kontraktile Muskelfaserverkürzung mit einer Depolarisation der Zellmembran einhergeht, ist sie an eine Wiederaufladung gebunden. Die dabei ablaufende K^{+} -Rückbildung und Na^{+} -Elimination geht mit Energieverschiebungen einher, die durch die Stoffwechseltätigkeit der Zelle gedeckt werden müssen. Den Adennukleotiden und dem Kreatinphosphat kommen bei der eigentlichen Kontraktion oder während der Restitutionsphase eine zentrale Bedeutung zu (CRETIUS, 1958).

Die restitutiven Stoffwechselprozesse im Muskel verlaufen nach FLECKENSTEIN (1955) etwa in folgender Weise:



Der Gehalt an säurelöslichen Phosphatfraktionen (Adenosinmono-, Adenosindi-, Adenosintriphosphat und Kreatinphosphat) ist im Uterus in weit geringerer Menge als im Skelettmuskel vorhanden. In der Schwangerschaft überwiegt der Phosphatanteil gegenüber dem nichtschwangeren, geschlechtsreifen Uterus (CRETIUS, 1958). Zur Erzielung einer größtmöglichen Spontanaktivität und Kontraktionsgröße besitzt die Gebärmuttermuskulatur eine bestimmte Menge energiereicher Phosphate (WAGNER, 1958).

d) Erregung

Im Lehrbuch der Veterinärphysiologie von SCHEUNERT u. TRAUTMANN (1965) bezeichnet man die endogene Antwort einer erregbaren Struktur auf einen äußeren Reiz oder einen inneren Anstoß als **E r r e g u n g**. Die Muskelzelle antwortet darauf mit Kontraktion.

Entstehungsort der Erregung ist die Zellmembran, die das Sarkoplasma vom extrazellulären Raum trennt. Die Scheidewand bei der sarkolemlosen glatten Muskelzelle wird von einer elektrophysiologisch wirksamen Umhüllungsmembran gebildet, die etwa eine Dicke von 100 Å aufweist (zit. n. RÜSSE, 1963).

Diese Membran trennt den intrazellulären vom extrazellulären Raum und zwar so, wie zuerst BERNSTEIN (1902) feststellte, daß eine freie Diffusion der Elektrolyte nicht ohne weiteres stattfinden kann.

Die durch einen höheren K^+ -Gehalt charakterisierte intrazelluläre Flüssigkeit strebt, den osmotischen Gesetzen folgend, einen Austausch mit der Extrazellulärflüssigkeit an, in der das Na^+ überwiegt. Die Permeabilitätskonstanten verhalten sich in der Ruhe nach HODGKIN und KATZ wie folgt: $P_{K^+} : P_{Na^+} = 1 : 0,04$

Da die Membran im Ruhezustand eine größere Permeabilität für K^+ -Ionen als für Na^+ -Ionen besitzt, diffundieren die K^+ -Ionen leicht in die Zellaußenflüssigkeit; es kommt zu einem Überschuß positiver Ladung an der Zellaußenfläche und damit zu einer positiven Ladung der Zellmembran. Das Axoplasma ist dazu relativ negativ. Die Zelle ist polarisiert. Das entstandene Diffusionspotential bezeichnet man als Membranpotential (MP) (JUNG, 1958).

Außer den Elektrolyten nehmen wahrscheinlich noch negativ geladene Eiweißkörper und Phosphate an der Diffusion durch die Membran teil, die zu einer asymmetrischen Ionenverteilung in der Form eines Donnan-Gleichgewichtes führen, das ein Potentialgefälle zwischen Intra- und Extrazellulärraum hervorruft. Demnach ist das MP nicht als reines Diffusionspotential, sondern als Donnan-Potential zu bezeichnen (RÜSSE, 1963).

An erregbaren Strukturen muß das MP in ein Ruhepotential (RP) und Aktionspotential (AP) oder Spitzenpotential getrennt werden. Die Erregung der Muskelzelle ist an eine bestimmte Höhe des RP, das über dem Schwellenwert liegt, gebunden. Untersuchungen von MARSHALL ergaben für die Myometriumzelle kastrierter Ratten ein MP von -35,2 mV. Eine Zunahme des MP bis zu -63,8 mV stellte er unter Einfluß von Östradiol + Progesteron fest. WEST und LANDA konnten bei graviden Ratten MP-Werte von -42 mV messen. Mit Verfeinerung der Technik beim Arbeiten mit Mikroelektroden an glatten Muskeln kam JUNG in den letzten

Jahren bei Versuchen mit Rattenuteri zu höheren und dem realen MP näheren Durchschnittswerten bei gleichzeitig kleinerer Streuung. Während er bei kastrierten Ratten an der Myometriumzelle ein MP von $-57,3$ mV fand, betrug es bei kastrierten, mit $2,5 \mu$ Östradiol behandelten Rattenuteri sogar $-75,4$ mV und bei kastrierten mit $0,1 \mu$ Östradiol und 500μ Progesteron behandelten $-74,9$ mV. Demgegenüber wies die Myometriumzelle gravider Ratten ein MP von $-67,3$ mV auf. 4 Tage post partum betrug es noch $-58,6$ mV. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen KURIYAMA und CSAPO beim Kaninchen, für das ein MP bei nicht graviden von $-25 - 32$ mV, bei östrogenbehandelten von $-38 - 46$ mV und bei tragenden Tieren von -54 mV ermittelt wurde (JUNG, 1965). An der Myometriumfaser ist das RP relativ niedrig und labil (DÖCKE, 1962). Da das RP durch den Logarithmus der Kalium-Innenkonzentration (K_i) dividiert durch den der Kalium-Außenkonzentration (K_a) bestimmt wird, muß die Erregbarkeit des Uterus diesem Quotienten umgekehrt proportional sein.

Eine Senkung des MP unter den Schwellenwert kennzeichnet den Beginn einer Erregung. Dabei dringt plötzlich das in Ruhe durch eine fast fehlende Na^+ -Permeabilität im Extrazellulärraum angehäuftenatrium in das Zellinnere ein, bei gleichzeitiger Diffusion von K^+ nach außen. Die Membran erfährt dadurch eine Permeabilitätsänderung, wobei sich nun $P_{K^+} : P_{Na^+}$ wie $1 : 20$ verhalten (JUNG, 1959).

Die Zelle ist jetzt depolarisiert. Die Permeabilitätsänderung führt zu einem dem RP entgegengerichteten AP, auch "spike" genannt. Bei dem Elektrolytaustausch während der Erregung wird die Membran sogar kurzfristig umgepolt, es kommt also zu einem "overshoot", der aber nicht gesetzmäßig auftritt (JUNG, 1959).

Der glatte Muskel neigt dazu, spontan in rhythmische oder auch nichtrhythmische Erregungen zu geraten (GREVEN, 1955). Die Zelle folgt hierin mehr oder minder dem "Alles- oder Nichts-Gesetz", wobei es für die Höhe des AP gleichgültig ist, ob die Depolarisation auf den kritischen Wert durch starke oder eben überschwellige Reize zustande kommt (REICHEL, 1960).

FLECKENSTEIN (1955) definiert nun die Erregung der Myometriumzelle als eine über die Faserlänge fortgeleitete, kurzzeitige und reversible Ladungsumkehr der in Ruhe innen negativen Muskelmembran. Sie ist charakterisiert durch die Trias Permeabilitätserhöhung für Na^+ , Depolarisation und K^+ -Austritte in den Extrazellulärraum (JUNG, 1959).

Wichtig erscheint noch, daß durch Dehnung ebenfalls eine Depolarisation der Membran des glatten Muskels ausgelöst werden kann, die zur Erhöhung der spontanen Erregungsbildung führt (HUBER, 1958).

Die Erregung des Uterus, die vom Sexogengehalt abhängt, besteht aus einer repetitiven Entladung von AP. Das Follikelhormon bestimmt allein die Erregungsbildung der Gebärmutter und die Ausbildung hoher Spitzenpotentiale durch Steigerung der intrazellulären Kaliumkonzentration (JUNG, 1956).

Während die AP normalerweise nach einer Anstiegsphase bis zu einem Maximalwert in der Refraktärphase ihr Ausgangsniveau erreichen, gibt es einige Fasern, bei denen erst ein Spitzenpotential ausgelöst wird, wenn eine langsame Vordepolarisation bis zu einem kritischen RP-Wert stattfindet. Diese Prae- oder Generatorpotentiale vor Ablauf von AP in einer elektrischen Erregungswelle, spielen wahrscheinlich die Rolle eines "pace-maker" (PROSSER, 1960).

HUBER (1958) hält jede aus dem Verband gelöste glatte Muskelzelle zur Automatie befähigt. Sie stellt somit ihren eigenen "pace-maker" dar. Bei der Erregung des gesamten Organs werden allerdings diese unkoordinierten Einzelaktivitäten zugunsten der Leistungsfähigkeit synchronisiert.

e) Erregungsausbreitung

Die Fasern der glatten Muskeln in den Wänden des Uterus stehen zwar nicht in enger anatomischer Beziehung zueinander, doch physiologisch verhalten sie sich wie eine Riesenfaser. Die Myometriumzellen bilden demnach ein funktionelles Synzytium (SCHEUNERT u. TRAUTMANN et al., 1965). Daraus ergibt sich die Art der Erregungsausbreitung, die ohne nervale Impulse sich von Muskelzelle zu Muskelzelle fortzupflanzen vermag (JUNG, 1959). Die Erregung kann zwar durch neurale Einflüsse in verschiedenen Abschnitten des Muskels synchronisiert werden, erklären REIN und SCHNEIDER (1964), wird primär aber nicht durch neurale Einflüsse ausgelöst, sondern ist vielmehr zur Autonomie befähigt.

Wie bei anderen glattmuskulären Organen ist die Erregungsfortpflanzung im Uterusmuskel myogen (HUBER, 1958) und folgt dem Alles- oder Nichts-Gesetz (GREVEN, 1955).

Eine erhöhte Fortleitung der Erregung der Myometriumzelle unter Follikelhormoneinfluß wurde von vielen Forschern diskutiert. PROSSER, SPERELAKIS und BERGMANN konnten an Hand elektronenmikroskopischer Untersuchungen an glatten Muskelzellen intrazelluläre Brücken von $400 \text{ \AA}$ Dicke nachweisen, die am Uterus nur im Oestrus vorhanden waren. JUNG schließt nun daraus, daß durch die Ausbildung dieser Brücken un-

ter Follikelhormon die Gebärmutter eine erhöhte Fähigkeit zur Bildung fortgeleiteter Erregungen erlangt (zit. n. JUNG, 1956).

Eine weitere Besonderheit bilden die relativ kleinen Zellen der Tubenenden mit verhältnismäßig großer Membranoberfläche, die schneller als die Myometriumzellen auf chemische Reaktionen ansprechen sollen (ZIMMER, 1960).

Die von der Höhe des RP abhängige Leitungsgeschwindigkeit der Erregung im Uterus beträgt nach JUNG (1958) etwa 6 - 7 cm/sec, nach PROSSER (1960) 3 - 5 cm/sec in der Faserlängsrichtung oder 2 - 10 m/sec pro Zellenlänge. Die Erregungsausbreitung nimmt keinen gradlinigen Verlauf, vielmehr pflanzt sie sich fingerförmig fort und erfaßt alternierend einmal diesen, einmal jenen Zellkomplex (GREVEN, 1959).

Die meisten Untersuchungsergebnisse sprechen für eine durch elektrische Vorgänge bedingte Erregungsleitung in Form von extra- und intrazellulären Ionenverschiebungen. Im Myometrium handelt es sich wahrscheinlich um einen komplexen Vorgang unter Führung elektrobiologischer Reaktionen.

Daß die Ausbreitung der Erregung an einen gewissen Austausch zwischen den Kationen des Zellinnern und den Natriumionen in der die Muskelfasern umspülenden Lösung gekoppelt ist, erkannte schon OVERTON (1902).

Die Weiterleitung einer Erregung kann auch damit erklärt werden, daß die Verkürzung eines Muskelabschnittes den anderen passiv dehnt und da Dehnung das MP erniedrigt, es hierdurch zu erneuter Erregung mit dem Auftreten von AP kommt (GREVEN, 1959; zit. n. ENBERGS, 1963).

Gegen eine Fortpflanzung der Erregung auf mechanischer Grundlage sprechen aber die den mechanischen Zustandsänderungen vorauslaufenden Aktionsströme (JUNG, 1959).

f) Kontraktion

Aus den vorangegangenen Betrachtungen ergibt sich, daß die durch verschiedene Einflüsse zustandekommenden physiologisch gesteuerten Erregungsbildungen, ihr zeitlich richtiger Ablauf und die erforderliche Koordination, die Voraussetzung für das Kontraktionsgeschehen bilden.

Die intrazellulären K^+ - und die extrazellulären Na^+ -Ionen sind für die Erregung und Kontraktion des Muskels nicht nur Milieu, sondern entscheidende Reaktionspartner (FLECKENSTEIN, 1955).

Während sich die Kationen bei der Kontraktion thermodynamisch freiwillig in Richtung des Gefälles bewegen, vollzieht sich in der Erholungsphase des Muskels die Rückresorption von K^+ und das Abschieben von Na^+ gegen das Diffusionsgefälle. Das ist aber nur mit Aufwand von Energie und beträchtlicher osmotischer Arbeit möglich, deren Verbrauch durch intensive Stoffwechselprozesse gedeckt werden kann (FLECKENSTEIN, 1955).

WAGNER (1958) macht für die Auslösung der Muskelkontraktion vier ineinandergreifende Systeme verantwortlich: 1. den auslösenden Reiz, 2. die Übertragung dieses Reizes auf das kontraktile System, 3. einen Energiedonator, welcher in den bereits beschriebenen **energiereichen Phosphaten, besonders dem ATP, vorliegt** und 4. die kontraktile Substanz selbst.

Primär führt ein Reiz zu Erregungsvorgängen am Nerven und zur Produktion von Acetylcholin an der Nervenendigung und ändert sekundär die Ladung an der Membran des Muskels.

Wie die Erregung das Innere der Muskelfaser erreicht, ist noch nicht genügend bekannt. Allem Anschein nach kommt die Übertragung des Reizes auf die kontraktiven Proteine durch Ionenverschiebungen zustande (DÖCKE, 1962).

Eine wichtige Voraussetzung der Kontraktion stellen die Anwesenheit von Magnesiumionen, die die Aktomyosin-ATPase aktivieren und kleine Calciumionenkonzentrationen dar, durch deren Freisetzung das L-Myosin wirksam wird.

Im Zustand der Ruhe bestehen keine Wechselwirkungen zwischen den Proteinen beider Filamente. Ihrer starken Bindungstendenz wirkt die noch größere Affinität des ATP oder anderer Polyphosphate zum Myosin entgegen und verdrängt das Aktin aus seiner Bindung an das Myosin (HASSELBACH, 1963).

Viele Autoren befaßten sich mit dem zum Teil ungeklärten Problem der Muskelkontraktion. Die einen vertreten die Ansicht, daß die bei der Spaltung von ATP freiwerdende Energie unmittelbar zur Verkürzung der Proteinketten verwandt wird. Nach einer anderen Auffassung dient die bei der ATP-Spaltung freiwerdende Energie zur Aufladung eines Energiespeichers. Danach soll die Energie z. B. als elastische Energie bereitgehalten und erst nach der Kontraktion wieder ersetzt werden. Schließlich wird, der Transmutationstheorie folgend, sowohl die Kontraktion wie die Erschlaffung auf chemische energieliefernde Reaktionen zurückgeführt (REIN u. SCHNEIDER, 1964).

Die Kontraktionen der glatten Muskeln in den Hohlorganen beruhen auf Spontanerregungen (GREVEN, 1955).

Die Verkürzung der Myometriumzelle ist physiologisch ein Tetanus, während die Dauerkontraktion der Gebärmutter als Kontraktur zu bezeichnen ist (JUNG, 1958). "Die Uteruskontraktion erfolgt nicht wahllos an verschiedenen Stellen, sondern in Abhängigkeit einer Fortleitung von Erregung und Kontraktion über das Organ. Für die Fortdauer der Kontraktion jeder Uterusstelle scheinen lokal automatische Erregungsprozesse eine Rolle zu spielen" (JUNG, 1955).

Durch Steigerung der Frequenz tetanischer Erregungen läßt sich die Kontraktionsstärke der Gebärmutter regulieren. Ebenso wird eine Abstufung ihrer Kontraktion durch Vermehrung oder Verminderung der Zahl aktiver Fasern erreicht. Die Erschlaffung des Uterus stellt demgegenüber einen passiven Vorgang dar (JUNG, 1956).

g) Uterusmotilität des Rindes in Abhängigkeit der Ovarialhormone

"Unter dem Begriff Motilität werden die mechanisch registrierbaren Bewegungsäußerungen der Organe verstanden, die aus dem kontraktilem Geschehen resultieren" (RÜSSE, 1963).

Seinen verschiedenen Funktionen im Zyklus, während der Schwangerschaft und in der Geburt entsprechend, ändert sich die Kontraktilität des Uterus. RÜSSE (1963) unterteilt die Kontraktionen der Gebärmutter in Abänderung der Reihenfolge der Bewegungstypen nach HOFF und BAYER (1956) in folgende Gruppen:

1. Tonische Kontraktionen, die wegen ihres langsamen Ablaufs mechanisch kaum registrierbar, Verkürzungs- und Verlängerungsphänomene der glatten Muskulatur darstellen.
2. Elementarkontraktionen, die bei wellenförmigem Verlauf mit niedriger Amplitude aber relativ hoher Frequenz die Motilität in der Follikelphase bestimmen.

3. Periodische Kontraktionen, die durch Überlagerung und Summierung von Elementarkontraktionen gebildet werden und nur unter Einfluß der Oestrogene und Gestagene auftreten.
4. Wehen. Dieser Bewegungstyp stellt die Weiterentwicklung der periodischen Kontraktionen dar.

Die Abhängigkeit der Spontanmotilität der Uterusmuskulatur von der Sexogenwirkung wurde von vielen Forschern geprüft.

Untersuchungen von FRANK, BORNHAM und GUSTAVSON (1925) an Uteri kastrierter Ratten Kontraktionen zu registrieren, blieben erfolglos. Jedoch konnten sie eine Motilität feststellen, die der im Oestrus entspricht, wenn die ovariektomierten Versuchstiere 24 Stunden vorher Oestrogene verabreicht bekamen. JUNG (1956) wies nach, daß bei der ausgewachsenen kastrierten Ratte 17 - 31 Tage nach der Kastration die Spontanaktivität völlig fehlt oder nur schwach vorhanden ist.

Vom Verlust der Uterusbewegungen der Kuh nach Ovari-ektomie berichten EVANS u. MILLER (1936). Die rhythmische Kontraktilität kehrt aber nach Applikation von Oestrogenen mit oder ohne Progesteron zurück (VANDEMARK u. HAYS, 1953).

Damit scheinen die Ovarialhormone zur Aufrechterhaltung der Uterusmotilität unbedingt erforderlich zu sein. Ihre Einflußnahme erfolgt sicher über regulierende Vorgänge im Zellstoffwechsel, in der Zellteilung und im Erregungsgeschehen (RUSSE, 1963). Mit großer Wahrscheinlichkeit kann der Oestrogeneffekt auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus in einem direkten Eingreifen in die für die elektrischen Eigenschaften der Membran verantwortlichen Stoffwechselvorgänge und Ionenverschiebungen gesucht werden (JUNG, 1956).

Oestrogene führen nicht nur zur Ausbildung hoher Spitzenpotentiale (JUNG, 1956), sondern sie beeinflussen durch die Synthese des kontraktile Systems die Arbeitskapazität des Uterus und wirken durch Erhöhung des Membranpotentials von 30 - 35 auf 45 mV dahingehend, daß die Erregbarkeit und spontane Aktivität ausgeprägter werden (CSAPO, 1959). "Der Membranpotentialanstieg ist durch eine Membranstabilisierung und Abdichtung sowie durch eine Zunahme des intrazellulären Kaliums bedingt. Beide führen zur Schwellensteigerung. Der hohe Potentialanstieg beeinflusst indirekt die Natrium-Leitfähigkeit im Augenblick einer Erregung, so daß hohe und gut geleitete Aktionspotentiale entstehen." (JUNG, 1965)

Unter Progesteroneinfluß kommt es am Uterusmuskel zur Blockierung der Natrium-Überträger in der Zellmembran, zu einer allgemeinen Membranstabilisierung und zu einer Membranpotential-Zunahme (JUNG, 1965).

Die kontraktionshemmende Gestagenwirkung wird von MARSHALL (1959) bestätigt, der beachtliche Schwankungen der Aktionspotentiale in Form und Stärke in der Lutealphase sah.

Die Ruhigstellung der Uterusmuskulatur unter der Einwirkung von Progesteron ist für die Erhaltung der Frucht während der Schwangerschaft natürlich von größter biologischer Wichtigkeit.

Wie schon für verschiedene Haussäugetiere und den Menschen nachgewiesen, spiegelt auch die Uterusmotilität beim geschlechtsgesunden Rind das Zyklusgeschehen wider (DÜCKE, 1962).

Mit den Uteruskontraktionen im Puerperalstadium des Rindes, der Empfindlichkeit des Uterus gegenüber

thermischen und chemischen Reizen und dem pharmakologischen Effekt auf die Kontraktilität beschäftigte sich van der KAY (1928). BENESCH u. STEINMETZER (1936) prüften die Wirkung von Secale und Hypophysenhinterlappenpräparaten, Lentin und Chinin auf die Gebärmutterkontraktion am lebenden Rind. Schon KOK u. SEEL (1929) konnten zeigen, daß die normalen physiologischen Bewegungen des Uterus zur Zeit der Brunst sehr viel stärker sind als im Interöstrum. Die zyklische Abhängigkeit der Uterusmotilität beim Rind in vivo war Gegenstand der Untersuchungen von EVAN u. MILLER (1936). Sie fanden eine bedeutende Aktivität am Tage und 2 - 3 Tage nach der Brunst, die sich bis zum 11. - 16. Tage verminderte, um vom 16. - 21. Tage wieder kräftiger zu werden. Im wesentlichen gleiche Ergebnisse erhielten CUPPS u. ASDELL (1944) in vitro. Nach langanhaltenden Kontraktionen mit hoher Amplitude im Proöstrum und Östrum war die Motilität im Postöstrum durch Tonusschwankungen, abnehmende Amplitude und Frequenz charakterisiert. War 8 Tage nach der Brunst noch eine sehr geringe Spontanaktivität nachweisbar, so konnte am 12. Tage keinerlei Bewegung festgestellt werden. 19 Tage post ovulationem traten wieder registrierbare Kontraktionen auf. VANDEMARK u. HAYS (1951) stellten eine maximale rhythmische Kontraktion während und nach der Brunst, in der Zyklusmitte aber eine minimale Motilität fest (DÖCKE, 1962). Dahingegen stehen die 1953 ermittelten Ergebnisse, daß die Spontanaktivität über den gesamten Zyklus hin nahezu gleichmäßig sei, im Widerspruch zu den 1951 (VANDEMARK u. HAYS) erhaltenen Resultaten.

Daß die Uterusmotilität deutlich registrierbaren Schwankungen unterliegt, geht aus der Arbeit von DÖCKE (1962) hervor. An der in situ befindlichen Gebärmutter erhielt DÖCKE im Östrum kräftige, 2 - 3 Minuten lang dauernde Kontraktionen, deren Amplitude

im Postoestrum kleiner wurde. Die durch Ruheintervalle getrennten Einzelkontraktionen verschmolzen allmählich zu einer fortlaufenden Reihe mit erhöhter Frequenz. Ab 8. Tag post oestrum bestand noch eine unregelmäßig schwache Aktivität, die erst vom 15. - 16. Zyklustag an deutlich verstärkt nachweisbar war.

Die Uterusmotilität des Rindes zeigt also ein Maximum an Aktivität in der Zeit des Oestrum, ein Minimum dagegen im Post- und Dioestrum.

h) Kaliumkontraktur

Eine mit erhöhtem Energieverbrauch einhergehende überdauernde lokale Verkürzung des Muskels, die ohne fortgeleitete Aktionspotentiale eintritt und nicht fortgeleitet ist, bezeichnen REIN u. SCHNEIDER (1964) als Kontraktur.

Die "Kalikontraktur" stellt nach BETHE u. FRANKE (1925) nichts Spezifisches dar, denn die Kontrakturwirkung der Kaliumsalze hängt in hohem Maße von den Anionen ab. Schon OVERTON (1904) fand an isolierten Nerv-Muskelpräparaten des Frosches in Anwesenheit normaler Na^+ - und Ca^{++} -Mengen eine Lähmung der neuromuskulären Überleitung, wenn das Kalium in einer 26 - 34 mg%igen Lösung vorlag. Bei 42 mg% K^+ wurde die Erregungsleitung im Muskel ganz aufgehoben. OVERTON sprach in diesen Fällen von einem "curare-artigen" Kaliumeffekt. Die durch Kalisalze bewirkte Spannung der Muskeln beträgt etwa 35 % der Tetanusspannung (BETHE u. FRANKE, 1925).

Während am Uterus, der über tonische und phasische Reaktionsweisen verfügt, durch tetanische Erregungen Einzelkontraktionen ausgelöst werden, geht die Verkürzung bei starker Dauersenkung des Ruhepotential

(RP) in eine Kontraktur über (JUNG, 1959). Durch Steigerung der extrazellulären K^+ -Konzentration wird das RP entladen und es kommt zur Kontraktur (FLECKENSTEIN, 1955). Das vom intrazellulären - extrazellulären K^+ -Gefälle abhängige RP (JUNG, 1962) bricht zusammen und der Muskel verkürzt sich (FLECKENSTEIN, 1955).

Der Uterus ist somit durch Erhöhung der extrazellulären K^+ -Konzentration in einen beliebigen Grad der Tonuszunahme zu versetzen, die bei 40 maequ/l K^+ unabhängig von allen hormonalen Einflüssen in eine glatte motilitätsfreie Dauerkontraktion, die sogenannte Kaliumkontraktur übergeht (JUNG, 1962).

Demnach stellt die Kaliumkontraktur eine Dauerverkürzung auf Grund einer starken Dauerdepolarisation dar (JUNG, 1959). Ihre Auslösbarkeit ist lediglich an das Vorhandensein eines RP gebunden (FLECKENSTEIN, 1955).

B. Ovarieller und uteriner Zyklus des Rindes

"Seinem Wesen nach ist der Brunstzyklus das Korrelat ökologischer, zentraler und peripherer hormonaler und nervöser Reizbeeinflussung" (SCHAETZ, 1963). Er umfaßt nach TILLMANN (1960) alle Veränderungen, die an den Ovarien und Tuben, an der Gebärmutter und Vagina sowie den äußeren Genitalien in periodischer Folge wiederkehren.

Vermutlich das im Hypothalamus gelegene Geschlechtszentrum gibt zu bestimmten Intervallen Impulse an den Hypophysenvorderlappen (HVL). Dabei gehen hemmende und fördernde Einflüsse vom Großhirn und vegetativen Nervensystem aus. Auf dem Blutwege gibt der HVL den geschlechtsunspezifischen HVL-Hormonkomplex (Prolan) an seinen Erfolgsort, den Eierstock, ab. Damit beginnt der eigentliche spezifische Zyklus der weiblichen Geschlechtsorgane (KÜST, SCHAETZ, 1949).

Diese Veränderungen an Ovar und Uterus beginnen erst zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife, die durch die erste Ovulation bestimmt wird.

Hinsichtlich des Eintrittes der Geschlechtsreife beim Rind finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während die erste Ovulation nach KÜPFER (1920) im 9. - 12. Altersmonat eintritt, gibt BRUIN (zit. n. KÜPFER) ein durchschnittliches Alter von 10 Monaten an. Jedoch seien ihm zahlreiche Fälle bekannt, bei denen schon im 5. oder 6. Monat Geschlechtsreife festgestellt wurde. Die Entwicklung bis zur sexuellen Reife ist beim Rind mit 5 - 9 Monaten erreicht, berichtet SCHAETZ (1963). Diesem verhältnismäßig frühen Eintrittszeitpunkt der Pubertät, stehen die Angaben von ZSCHOKKE (zit. n. KÜPFER, 1920) entgegen, der den Beginn der Rindrigkeit mit $1 \frac{1}{4}$ - $1 \frac{1}{2}$ Jahren angibt. Nach KÜST u. SCHAETZ, (1949) erlangt das Rind die sexuelle Ma-

turität rassenunterschiedlich. So findet die erste Ovulation bei Fleischrassen mit 6 - 9 Monaten, bei Milchrassen mit 9 - 12 Monaten und bei Arbeitsrassen mit 11 - 14 Monaten statt.

Der Sexualzyklus des polyöstrischen Rindes wiederholt sich nach übereinstimmenden Angaben aller 21 Tage (KÜPFER, 1920; TRAUTMANN u. FIEBIGER, 1949; KÜST u. SCHAETZ, 1949; TILLMANN, 1960). SCHAETZ (1963) gibt einen Zeitraum von 17 - 25 Tagen an (durchschnittlich 21-Tage-Zyklus).

Der Oestrus dauert nach TRAUTMANN u. FIEBIGER (1949) 1 - 2 Tage, NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE (1960) 2 - 30 Stunden, SCHAETZ (1963) 24 ± 12 Stunden und nach KÜST u. SCHAETZ (1949) 18 - 36 Stunden für Fleischrassen, 24 - 40 Stunden für Milchrassen und 24 - 72 Stunden für Arbeitsrassen.

Während der Brunst kommt es bei uniparen Tieren in der Regel zur Reifung nur eines Graaf'schen Follikels. Beim Rind findet die Spontanovulation 13 - 16 Stunden nach dem Abklingen der äußeren Brunsterscheinungen statt; jedoch kann durch den Paarungsreiz der Ovulationsvorgang beschleunigt werden (TILLMANN, 1960).

Der äußeren Erscheinungsform entsprechend kann man den Brunstzyklus in vier Phasen einteilen, nämlich Pro-oestrus (18. - 21. Zyklustag), Oestrus (1. - 2. Zyklustag), Met- oder Postoestrus (2. - 5. Zyklustag) und Di-oestrus (5. - 18. Zyklustag) (SCHAETZ, 1963). Demgegenüber unterteilt TILLMANN (1956) den Brunstzyklus in **Oestrus (1. - 2. Zyklustag), Postoestrus-Metoestrus (2. - 18. Zyklustag) und Prooestrus (18. - 21. Zyklustag).**

"Der ovarielle Zyklus ist charakterisiert durch Veränderungen an den Eierstöcken und kommt anatomisch in der Follikelreifung, Ovulation, Gelbkörperbildung und -rückbildung zum Ausdruck" (TILLMANN, 1960). Während es im

vorpupertären Alter weder zu einer Ovulation noch zur Ausbildung von Corpora lutea kommt, beginnen zur Zeit der Geschlechtsreife ein oder zwei Follikel sich bis zu sprungreifen Graaf'schen Follikeln zu vergrößern, die zu einem vorgezeichneten Zeitpunkte platzen und das ausgereifte Ei freigeben. Man kann den ovariellen Zyklus unterteilen in die Follikelreifungsphase (16. - 21. Zyklustag), Ovulationsphase (1. - 2. Zyklustag), Gelbkörperphase (3. - 12. Zyklustag) und Erholungsphase (13. - 15. Zyklustag). Die an den Follikelsprung gebundene normale Corpus luteum-Genese am Ovar verläuft in ganz bestimmten Bahnen:

In die durch den Follikelsprung entstandene Höhle wuchern Granulosa - und Theca interna - Zellen ein. 3 - 4 Tage später ist in der Regel das Cavum folliculi von zentripetal auswachsendem Follikelwandgewebe völlig ausgefüllt und das Corpus luteum periodicum beginnt kuppenartig die Oberfläche des Ovars zu überwuchern (Anbildungsstadium: 2. - 8. Zyklustag). Das anfangs weiche Gebilde verdichtet sich nach dem 6. und 7. Zyklustag. Zwischen dem 9. - 12. Zyklustag ist das Blütestadium, das sogenannte Blutstadium, Höhepunkt in der Entwicklung der Granulosadrüse, erreicht. Das länglich runde Corpus luteum hat jetzt ein durchschnittliches Gewicht von 4 g. Nach TILLMANN (1956) ist mit dem 10. - 11. Tage die maximale Größe mit etwa der doppelten des sprungreifen Follikels und einem Längendurchmesser bis zu 3 cm erreicht. Im anschließenden Rückbildungsstadium (13. Zyklustag bis in die nächstfolgenden Zyklen hinein) erfolgt eine zuerst langsame und beim Eintreten des nächsten Follikelsprunges rasch vorwärtsschreitende Degeneration, bis nach einigen weiteren Wochen nur rötlich-braune und später weißliche Narben vorhanden sind (KÜST u. SCHÄTZ, 1949).

Der anfangs rötlich orangefarbene Ton des Corpus luteum verwandelt sich in ein ausgesprochenes Gelb, um beim

beginnenden Ovulationsprozeß in eine typische Ockerfarbe überzugehen (KÜPFER, 1920).

Synchron mit dem ovariellen Zyklus verlaufen auch, veranlaßt durch die Ovarialhormone, am gesamten Uterus morphologische und funktionelle Umgestaltungen der geweblichen Strukturen ab, die insbesondere das Endometrium betreffen. SCHAETZ (1963) unterscheidet den tubären, uterinen (zervikalen), vaginalen und vestibulovulvalen Zyklus. **"Jedes Segment ist im Hinblick auf morphologische und funktionelle Eigentümlichkeiten für sich, alle zusammen sind sie hinsichtlich der Chronologie ihres Ablaufs darauf eingerichtet, Konzeption und Embryotrophie bzw. Plazentation der Frucht zu ermöglichen"** (SCHAETZ, 1963).

Die am Endometrium sich abspielenden zyklischen Veränderungen sind charakterisiert durch die Proliferations- oder Hydratisationsphase, die Sekretions-, Degenerations- und Regenerationsphase.

Nur für das geschlechtsreife, nichtgravide Rind treffen die geschilderten zyklischen Veränderungen an Eierstock und Gebärmutter zu. Ein Wandel dieser physiologischen Auf- und Umbauprozesse tritt nur bei Gravidität oder pathologischen Vorgängen ein.

Gerechtfertigt scheint die Einteilung an Hand des Eierstockbefundes in eine Follikel- und eine Corpus luteum-Phase zu sein.

VOLLMERHAUS (1957) spricht von einer frühen (3. - 5. Tag), fortgeschrittenen (6. - 9. Tag) und späten (10. - 12. Tag) Corpus luteum-Phase und ebenso von einer frühen (13. - 15. Tag), fortgeschrittenen (16. - 18. Tag) und späten (19. - 21. Tag) Follikelphase. Während der Übergang von der Follikelphase zur Corpus luteum-Phase durch die Ovulation scharf begrenzt ist, läßt sich der Übergang von Corpus luteum-Phase zur Follikel-Phase nicht exakt festlegen. Wie schon VOLLMERHAUS (1957) die be-

ginnende Rückbildung des Gelbkörpers zeitlich gleich mit dem Beginn der Follikelphase setzte, ist in der vorliegenden Arbeit diesem Beispiel gefolgt worden.

Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, daß der genaue Zyklustag mittels Eierstockbefundes nicht angegeben werden kann. Das geht deutlich aus der Arbeit von SCHULZ u. GRUNERT (1964) hervor, die durch mikroskopische Zykluskontrolle zu dem Ergebnis kamen, daß ihre makroskopisch geschätzten Funktionsstadien des Gelbkörpers in 48,18 % der Fälle falsch waren, da ein großer Teil der Rückbildungsstadien des Corpus luteum als Anbildungsstadien angesprochen wurden.

C. Spasmolytika in der Geburtshilfe

Der konservativen Geburtshilfe standen bislang nur Präparate zur Verfügung, die entweder der Wehenanregung oder Wehenausschaltung dienten. Es mangelte an Pharmaka, die besonders bei ungenügender Eröffnung des weichen Geburtsweges wirken.

Diese Lücke im Arzneimittelschatz der Geburtshilfe scheinen die spasmolytischen Substanzen zu schließen, über deren erfolgreiche Anwendung in der veterinärmedizinischen, besonders stark aber in der humanmedizinischen Literatur, berichtet wird.

Seit Jahren nehmen die krampflösenden Mittel eine hervorragende Stellung in der rationellen medikamentösen Geburtsleitung ein, deren Ziel es ist, durch Spasmolyse den Grundtonus zu senken und durch Amplitudenvergrößerung und Frequenzzunahme den Wehenablauf so zu beeinflussen, daß die Wehenkräfte eine maximale Ausnutzung erfahren (WAGNER, 1958).

1. Einteilung, Auswertung und Wirkungsmechanismus der Spasmolytika

Pharmaka können den glatten Muskel stimulieren oder hemmen, indem sie fern von der Zelle auf Strukturen, die mit ihr zusammenhängen, einwirken oder direkter, indem sie unmittelbar an den Zellstrukturen ansetzen (THESLEPP, 1960, zit. n. ENBERGS).

Die Wirkung von Spasmolytika besteht in der Tonusherabsetzung, der Erschlaffung oder Lähmung der glatten Muskulatur. Entsprechend ihrer chemischen Struktur und ihres Angriffspunktes lassen sie sich in zwei Gruppen einteilen. Man spricht von neurotrophen spasmolytischen Substanzen, wenn sie in die nervöse Impulsübertragung direkt eingreifen oder an den Rezeptoren wirksam werden;

von muskulotropen oder myotropen, wenn sie die glatte Muskelzelle direkt beeinflussen (GEBHARDT, 1964).

WOLFFRAM (1958) führt als dritte Gruppe die an den übergeordneten Ganglien angreifenden sogenannten Ganglienblocker an. Angriffspunkt der meisten Spasmolytika ist jedoch nach LINK (1959) das vegetative Nervensystem. HAUSCHILD hält die Differenzierung in muskulotrope und neurotrope Spasmolytika für nicht zutreffend (LÖFFELHOLZ, 1965), während JUNG (1962) diese Zweiteilung befürwortet. Nach JUNG's Meinung können die Spasmolytika sowohl muskulotrop, als auch neurotrop oder auf doppelte Weise wirksam sein. Die neurotrope Eigenschaft erfordert aber eine Unterteilung in eine analgetische und anticholinergische Wirkung.

In der Veterinärgeburtschilfe hat die Beeinflussung der Funktion des Uterus durch vegetativ wirksame Pharmaka an Bedeutung gewonnen. So wendet man zur Tonussteigerung und Kontraktilitätsförderung Parasympathikotonika, zur Tonus-senkung und Kontraktilitätshemmung Parasympathikolytika an (RÜSSE, 1962).

Wie bei den übrigen glattemuskulären Organen kann man die Spasmolyse der Uterusmuskulatur einerseits durch anticholinergische, neurotrope Verbindungen, andererseits durch papaverinähnliche, muskulotrope Substanzen erreichen. Unter den muskulotropen Spasmolytika sind einige durch besondere Affinität zur glatten Muskelzelle der Gebärmutter charakterisiert (ENGELHORN u. SCHMIDT, 1956).

Eine Eigentümlichkeit der muskulotropen Spasmolytika ist es weiterhin, daß sie an der Myometriumzelle einen abdichtenden Effekt für Kalium-Ionen erzielen, das Membranpotential wird erhöht, woraus eine Tonussenkung resultiert (RÜSSE, 1962).

Die zahlreichen Publikationen über die günstigen Wirkungen der Spasmolytika in der Geburtshilfe befassen sich zumeist mit den Erfahrungen über Indikation, Ver-

abreichungsart, Dosis und über die Kombination mit anderen uteruswirksamen Substanzen. Vor allem aber prüfen sie die Wirksamkeit dieser Medikamente auf ihren geburtserleichternden Effekt (ENBERGS, 1963).

In der humanmedizinischen Literatur wird als Wirkungskriterium in den meisten Fällen die Verkürzung der Eröffnungszeit und der Gesamtgeburtsdauer herangezogen. Eine Erfolgsprüfung von Spasmolytika mit Hilfe der Geburtszeit muß schon deshalb als ungeeignet angesehen werden, folgern ZIMMER, MARTIUS u. ENGELHORN (1960), weil dazu erstens bis auf den Weichteilwiderstand alle anderen Faktoren als Voraussetzung der Vergleichbarkeit zweier Geburten oder sogar Kollektive miteinander konstant erhalten werden müßten, und weil zweitens eine Ungenauigkeit der Bestimmung des Geburtsbeginnes besteht.

Als Grundlage zur Prüfung der Spasmolytika-Wirkung benutzten ENGELHORN u. SCHMIDT (1956) den Oxytocinkrampf an Rattenuteri in situ. Mit Hilfe einer intravenösen Dauerinfusion von Oxytocin erzielten sie einen Dauerspasmus des Uterus (Oxytocinkrampf, Oxytocinspasmus), der sein Maximum (Oxytocinkontrakturhöhe) 1 - 3 Minuten nach Beginn der Infusion erreichte und sich erst nach dem Absetzen der Zufuhr wieder löste. Wurde während der Oxytocininfusion durch ein wirksames Spasmolytikum (Monzal, Papaverin) der Krampf durchbrochen, so war das auf den Mechanogrammen dadurch zu erkennen, daß die Kurve von der Ausgangshöhe absank. Als Maß für die spasmolytische Wirkung nahmen ENGELHORN u. SCHMIDT das Ausmaß der Senkung an.

HUBER (1957) registrierte tokographisch sub partu eine Aufhebung des Oxytocinspasmus am Menschen durch krampflösende Mittel.

Die Spasmolysewirkung des Monzal bestimmte WAGNER (1958) an isolierten Uteri 5 Tage bis höchstens 3 Wochen alter Meerschweinchen und an menschlichen Uterusstreifen am

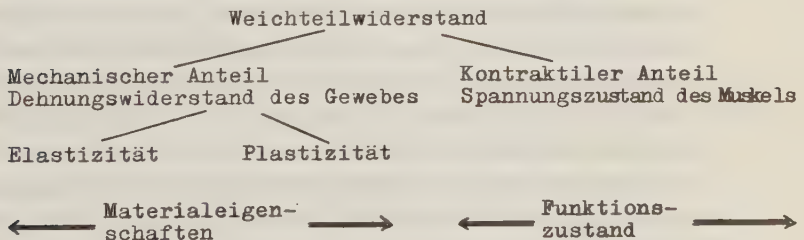
Grad der Abschwächung der Oxytocinkontrakturhöhe.

Zur quantitativen Testung von Spasmolytika am Ganztier erzeugen BROCK, GEKS u. LORENZ (1952) beim Meerschweinchen einen Dauerspasmus mit Hilfe Durchströmens der Bauchhöhle mit Bariumchlorid und bestimmen die Papaverinwirkung an Hand der eintretenden Spasmolyse.

Sehr selten sind allerdings die Veröffentlichungen, die sich mit dem Wirkungsmechanismus und Ansatzpunkt spasmolytischer Substanzen beschäftigen. Der den verschiedenen Präparaten eigene artspezifische Wirkungsunterschied wird gar nicht berücksichtigt (JUNG, 1962).

Für die Klärung des Wirkungsmechanismus von Pharmaka erweist sich nach BROCK, GEKS u. LORENZ (1952) das Studium der quantitativen Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung als besonders bedeutsam. Außer die Wirkung eines Pharmakons in Form eines quantitativen, sich stetig ändernden Merkmals zu prüfen, besteht die Möglichkeit, sie auch als qualitatives, alternatives Ereignis zu beurteilen.

ZIMMER, MARTIUS u. ENGELHORN (1960) prüften in ihren Versuchen die Wirkung der Spasmolytika auf den Weichteilwiderstand besonders des Verschlußapparates, der Zervix, da hier ja der sichtbare klinische Erfolg einsetzen soll. Nach ZIMMER setzt sich der Weichteilwiderstand folgendermaßen zusammen:



Die genannten Autoren wiesen nach, daß der Angriffspunkt der spasmolytischen Substanzen nicht im mechanischen Bereich des Weichteilwiderstandes zu suchen ist, da sie ohne Wirkung auf Elastizität und Plastizität bleiben. Vielmehr muß der spasmolytische Effekt an den kontraktilen Teilen der Muskulatur eintreten bzw. muß der Angriffspunkt des Spasmolytikums bei der Spannung der glatten Muskulatur gesucht werden, weil es nach Injektion eines krampflösenden Mittels zu einer deutlichen Depression des Spannungsniveaus bei gleichzeitiger Vertiefung der rhythmischen Einzelkontraktion kommt.

Um den Wirkungsmechanismus der muskulotropen Spasmolytika zu verstehen, ist es erforderlich, den Gedankengängen von JUNG (1962) über die elektrophysiologischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion und seinen Versuchen zur Testung spasmolytischer Substanzen zu folgen.

Die quantitative Auswertung der Spasmolytika erreicht er auf dem Umweg über die Kaliumkontraktur. Diese Methode dient auch als Vorbild für diese Arbeit.

Unter physiologischen Bedingungen wird ein Uterusmuskelstreifen in einem strömenden Muskelbad aufgehängt und mit einer 40 mval K^+ - Ringerlösung zur Kontraktur gebracht. Darauffolgendes Umschalten auf eine Kalium-Ringerlösung gleicher Valenz, der eine bestimmte Menge eines Spasmolytikums zugesetzt ist, führt zu einer Erschlaffung des Uterusmuskels, die in bezug auf Qualität und Geschwindigkeit von der jeweiligen spasmolytischen Substanz abhängig ist. JUNG gibt die Spasmolysewirkung in Prozent der gleich 100 gesetzten Kontraktur an. Durchströmt man nun das Muskelbad mit Normal-Ringerlösung, arbeitet das Muskelpräparat auf dem Ausgangstonus rhythmisch weiter.

Über das Natriumgefälle hat das Membranpotential (MP) indirekt Einfluß auf die Kontraktion. Daraus schließt JUNG (1962), daß die muskulotrop-tonolytischen Spasmo-

lytika auch einen Einfluß auf die rhythmischen Uteruskontraktionen haben.

Es ist nur eine Frage der Konzentration der Spasmolytika, die Motilität der Uterusmuskulatur zu hemmen.

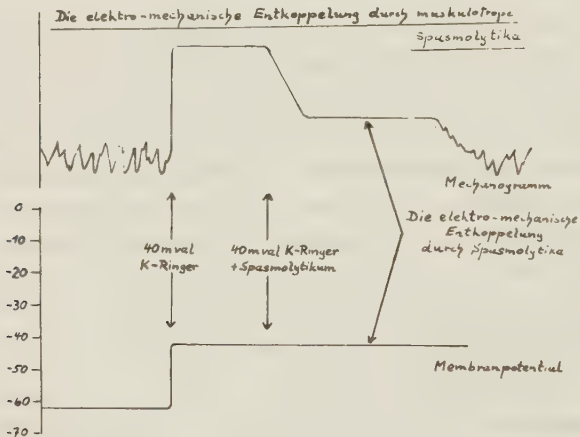
Durch tetanische Aktionspotentiale werden die rhythmischen Kontraktionen und die Wehen des Uterus unterhalten. Anstieg und Abfall des Ruhetonus hingegen unterliegen der Steuerung durch das MP. Der Ruhetonus des Myometriums und die rhythmische Wehentätigkeit werden durch zwei nebeneinander funktionierende Erregungssysteme geregelt, nämlich das tonische und phasische Erregungssystem (JUNG, 1962).

Während die Na^+ -Potentiale als Spitzenpotentiale, deren Entstehung an einen funktionsfähigen Natrium-Überträgermechanismus gebunden ist, die Wehen bestimmen, steuert das von der extrazellulären Kaliumkonzentration abhängige MP stufenlos die Tonushöhe. Besteht ein hohes MP, ist der Tonus niedrig; bei sinkendem Potential dagegen steigt er an. Da über das Natriumgefälle bei der Erregung in der Muskelmembran das MP indirekt Einfluß auf die phasischen Kontraktionen hat, besteht zwischen beiden Systemen doch eine gewisse Verbindung (JUNG, 1962).

Für den Wirkungsmechanismus muskulotroper Spasmolytika findet nun JUNG folgende Erklärung: Bei 13 Messungen an mit Mikro-Glaselektroden nach LING u. GERARD punktierten einzelnen Uterusmuskelfasern trächtiger Ratten betrug der Mittelwert des MP -62 mV. Über den Umweg einer 40 mval Kalium-Ringerlösung wird der Tonus bis zur Kontraktur gesteigert, das Potential erwartungsgemäß auf -42 mV gesenkt. Führt man jetzt eine Kalium-Ringerlösung mit einem Spasmolytikum zu, kommt es zur bekannten Muskeler schlaffung, die aber nicht durch eine Wiederzunahme des MP gesteuert wird, sondern ohne Wiederholung des Potentials unverändert um 42 mV stehenbleibt. "Dieser Vorgang ist als sogenannte elektro-mechanische Ent-

koppelung bekannt. Der Erregungsapparat funktioniert weiter, die Myofibrille reagiert aber nicht mehr auf seinen Befehl. Die gesetzmäßige Verbindung zwischen elektrischem Befehl und mechanischer Antwort wird entkoppelt. Die so wirksamen Substanzen setzen auf diesem Weg die Erregbarkeit der Muskelfaser herab. Ihr Ansatzpunkt liegt in der Peripherie, sie sind also muskulo-trop" (JUNG, 1962).

Die folgende Zeichnung soll den Vorgang der elektro-mechanischen Entkoppelung durch muskulotrope Spasmolytika verdeutlichen.



Untersuchungsmethoden zur Testung spasmolytischer Präparate sollen nach ENGELHORN u. SCHMIDT (1956) folgende Voraussetzungen erfüllen:

1. Es müssen Versuchstiere Verwendung finden, die in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.
2. Es soll eine körpereigene Substanz als Spastikum dienen, deren Wirkung reversibel ist.
3. Die Ergebnisse müssen Auskunft über die Wirkungsstärke und Wirkungsdauer der geprüften Verbindung geben.

4. Die mit dieser Methode erzielten Ergebnisse sollen mit denen der Klinik vergleichbar sein.

Diesen Forderungen wird das Testverfahren von JUNG weitestgehend gerecht.

Als Spastikum verwendet JUNG das Kalium. Es hat den Vorteil physiologisch zu wirken und nur das Elektrolytgefälle und damit das MP zu verändern. Bei Kontrakturen, erzielt durch Bariumchlorid, Doryl, Histamin oder Acetylcholin, entstehen chemische Veränderungen im Muskel, oder es müssen unphysiologisch hohe Dosen angewendet werden.

2. Pharmakologie, Klinik, Indikation

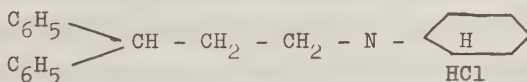
a) Efosin

Ein synthetisches Spasmolytikum, das sowohl in die Human- als auch Veterinärgeburtsilfe Eingang gefunden hat, ist das Efosin.

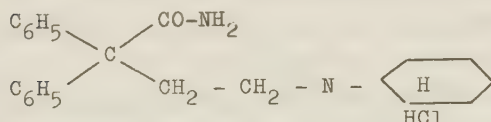
Bei diesem Medikament handelt es sich um ein Kombinationspräparat. 1 ml der injektionsfertigen Lösung enthält 10,0 mg Diphenylpiperidinopropanhydrochlorid, dessen Wirkung der des Papaverins mit seinem Angriffspunkt an der glatten Muskelzelle ähnelt und 0,25 mg des atropinartig, anticholinergisch, neurotrop wirkenden Diphenylpiperidinoäthylacetamidhydrochlorid (LEONHARDT, 1956).

Strukturformel:

Diphenylpiperidinopropanhydrochlorid



Diphenylpiperidinoethylacetamidhydrochlorid



Die muskulotrope Komponente weist außerdem eine starke Antihistaminwirkung auf (LEONHARDT, 1956).

Da bei zahlreichen Kramp fzuständen der glatten Muskulatur, und somit wahrscheinlich auch bei Spasmen des weichen Geburtsweges Histamin eine große Rolle spielt, ist die histaminantagonistische Eigenschaft des Efodin sehr vorteilhaft (BIERBAUM, 1955).

Beide Substanzen des Präparates sind leicht und klar in Wasser löslich. 1 ml dieses Spasmolytikums hat etwa die gleiche Wirkung wie 50 mg Papaverin (SPURNY, 1955).

Efodin soll beim Rind in einer Dosierung von 6 - 8 ml intramuskulär appliziert werden; zirka 15 Minuten post iniektionem ist mit dem Wirkungseintritt zu rechnen.

Von dem Gedanken ausgehend, möglichst alle Impulse, nämlich zentrale, reflektorische und humorale, die die Automatie des Uterus stören und zu Kramp fzuständen bzw. Dysfunktionen führen, auszuschalten wurde Efodin erprobt, da es erstens die Übererregbarkeit des parasympathischen Nervensystems dämpft und zweitens den Tonus der durch Kramp fgifte übererregten Muskulatur herabsetzt (STEINMANN, 1953). Durch die Herabsetzung des Tonus der Muskulatur des Fruchthalterverschlusses kommt es zur Beschleunigung des Geburtsablaufes und damit indirekt zur Schmerzlinderung (LEONHARDT, 1956).

Eine analgetische Wirkung des Efodins konnte hingegen von SPURNY (1955) nicht festgestellt werden.

Nach der Applikation von Efodin kommt es bei Geburtsverzögerungen zur wesentlichen Beschleunigung des Ge-

burtsvorganges bei der Frau. Während CONRAD (1955) die durchschnittliche Verkürzung der Eröffnungsperiode mit 33 % angibt, beträgt nach STEINMANN (1953) die Geburtsdauerverkürzung bei Erst- und Mehrgebärenden 20 - 25 %. Ähnliche Ergebnisse erhielten ZENZEN, SCHILDBACH u. PREISLER mit 20 %iger Verkürzung bei Primiparae und 30 %iger Verkürzung bei Multiparae (LEONHARDT, 1956). LEONHARDT erzielte sogar auf Grund wiederholter Injektionen von Efosin bei Mehrgebärenden eine Geburtszeitverkürzung um 45 %.

Für die Geburtsbeschleunigung bei spastischer Wehentätigkeit hat SPURNY (1955) folgende Erklärung: "Signifikant ist der lytische Effekt bei spastischer Wehentätigkeit. Die Senkung des Grundtonus scheint in diesen Fällen den weiteren Geburtsfortschritt insofern zu beeinflussen, als die Wehen regulalisiert und kräftiger werden und durch die Herabsetzung des Vagotonus anscheinend das Gleichgewicht mit dem Sympathikotonus hergestellt wird. Durch die medikamentöse Lösung dieser Verkrampfung scheint die Koordination im vegetativen System wieder hergestellt zu sein und damit kommt es zur Beschleunigung der Geburt".

Efosin zeigt weniger einen Einfluß auf den Tonus der Zervix, sondern unregelmäßige Wehen pflegen in Dauer, Intervall und Intensität regelmäßiger und kräftiger zu werden, stellt STEINMANN (1953) fest. Unterstützt wird diese Auffassung durch die Versuche von LINDNER (1955) mit Kaninchenuteri in situ.

Die Austreibungsperiode selbst bleibt durch Injektion dieses Spasmolytikums unbeeinflußt (STEINMANN, 1953).

Eine neue Methode zur quantitativen Testung spasmolytischer Substanzen schuf JUNG (1962), indem er Muskelstreifen in eine Kaliumkontraktur versetzte und durch Zugabe von krampflösenden Mitteln eine Erschlaffung des Muskels erreichte, die je nach Art des Spasmoly-

tikums unterschiedlich schnell eintrat. Aus der Kontrakturhöhe und dem Spasmolyseabfall (Erschlaffung) errechnet JUNG die spasmolytische Wirksamkeit. Nach seinen Untersuchungsergebnissen beträgt die spasmolytische Wirksamkeit einer 1 mg%igen Lösung Efosin, getestet an Myometriumstreifen des Menschen 33 %. Das gleiche Verfahren wandte ZIMMERMANN (1964) beim Schwein an, mit dem Resultat, daß die spasmolytische Wirksamkeit in der Follikelphase mit 48,02 % nur wenig von der in der Corpus luteum-Phase mit 49,18 % abwich.

Wegen seiner verhältnismäßig großen Wirkungsbreite ist Efosin auch in der Frauenheilkunde indiziert, z. B. zur Beseitigung der Spannungszustände der Zervix bei Dysmenorrhoe. Es besitzt die Fähigkeit, den rigiden oder spastisch kontrahierten Muttermund zu erweitern und für klinische bzw. diagnostische Untersuchungen rascher passierbar zu machen (MÜLLER, 1957).

Ebenso ist diesem Medikament in der Veterinärgeburts-hilfe große Bedeutung zuzumessen. Über seine vielseitige Anwendungsmöglichkeit gibt die Arbeit von RÜSSE (1962) Auskunft.

Danach ist Efosin bei Geburtsverzögerungen multiparer Haussäugetiere in den Fällen indiziert, bei denen trotz starker Wehentätigkeit kein Fortgang der Geburt zu verzeichnen ist.

Weiterhin ist eine Anwendung dieses Präparates zur Beschleunigung der Expulsion bei Einfrüchtigkeit multiparer Tiere nur dann angezeigt, wenn vorher eine beginnende Eröffnung der Zervix diagnostiziert wurde.

Wegen seiner oxytocinhemmenden Wirkung besitzt Efosin die Fähigkeit, Sturmwegen und unkoordinierte Wehen zu regulieren.

Appliziert werden kann es auch zur Berichtigung von Stellungs- und Haltungsanomalien der Frucht, da durch

die eintretende Tonussenkung eine Reposition oder Berichtigung erleichtert wird.

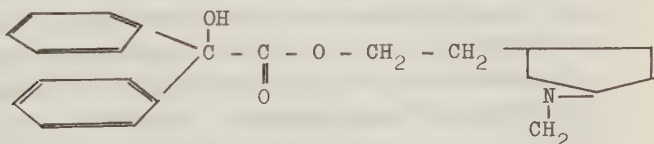
Die Indikation zur Anwendung ist ebenso wie in der Hutmangeburtsnilfe bei mangelhaft eröffneter Zervix gegeben (RÜSSE, 1962).

Komplikationen in der Nachgeburtsperiode in Form von Atonien oder unerwünschte Nebenerscheinungen wurden bisher in der Geburtshilfe nicht beobachtet (SPURNY, 1955).

b) Isaverin

Zur parenteralen Anwendung gegen Spasmen glattnuskulärer Organe hat sich das muskulotrop und analgetisch wirkende Spasmolytikum Isaverin bewährt. Es setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 2,5 mg Benzylsäure - β - (N-methyloctahydroindolyl - (3)) - aethylesterhydrochlorid, ein peripher angreifendes Spasmolytikum, sowie 250 mg Phenylidimethylpyrazolonmethylaninomethansulfonsaures Natrium als analgetische Komponente (KELLER u. ENENKEL, 1963).

Strukturformel:



Das Spasmolytikum im Isaverin stellt eine weiße, feinkristalline Substanz dar, die sich leicht in Wasser und Aethanol löst. Gleich gut löslich ist auch die zentralanalgetisch wirksam werdende Komponente, die gleichzeitig eine periphere Gefäßerweiterung hervorruft und mit dem Novalgin (Hoechst) identisch ist.

Isaverin wird vornehmlich intravenös verabreicht, kann aber auch intramuskulär injiziert werden. Die Dosis beträgt für das Rind 10,0 - 20,0 ml. Der Wirkungseintritt erfolgt bei intravenöser Injektion nach 10 - 20 Minuten (Herstellerangaben).

In der Veterinärmedizin bieten sich für die Anwendung des Isaverins alle Spasmen des Magen-Darm-Kanals und des Uterus an. Neben der kräftigen spasmolytischen Wirkung auf die glatte Muskulatur, ist die ausreichende Spanne zwischen pharmakodynamischer Wirksamkeit und toxischer Dosis bedeutsam (KELLER u. ENENKEL, 1963).

Besondere Vorzüge besitzt Isaverin deshalb, weil zu dem günstigen Verhältnis der spasmolytischen zur cholinolytischen Wirkung eine lange Wirkungsdauer hinzukommt.

KELLER u. ENENKEL fanden, daß der therapeutische Effekt des Gesamtpräparates im Vergleich zu dem des reinen Spasmolytikum H 783 nachhaltiger ist, was mit der Wirkung der analgetischen Komponente zu erklären ist.

Durch Anwendung von Isaverin konnte in 2 Fällen ein während der Geburt bestehender Gebärmutterkrampf bei der Sau erfolgreich beseitigt werden.

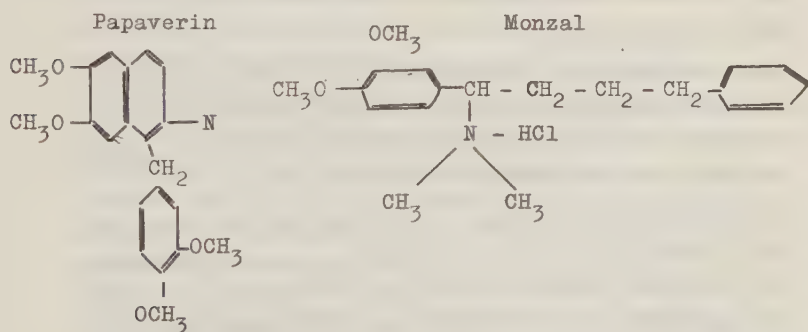
In den in vitro-Versuchen von ZIMMERMANN (1964), der eine 1 mg%ige Lösung des Gesamtpräparates "Isaverin" verwendete, betrug die spasmolytische Wirksamkeit beim Schwein in der Follikel-Phase 33,56 % und 40,26 % in der Corpus luteum-Phase.

Isaverin besitzt eine weitgehende Indifferenz gegenüber Kreislauf und Atmung (KELLER u. ENENKEL, 1963).

c) Monzal

Die meisten Berichte in der Human- und Veterinärgeburtsnifflie über die erfolgreiche Anwendung von Spasmolytika beschäftigen sich vor allem mit dem muskulo-trop wirksamen Spasmolytikum Monzal. Es gehört zu einer Reihe von Diaryl-dialkylaminoalkanen, welche man sich durch Öffnung des Isochinolinringes des Papaverins und geeigneter Variierung entstanden denken kann (SCHIRMACHER, 1956). Chemisch ist es als 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-dimethylamino-4-phenylbutan-hydrochlorid zu bezeichnen.

Strukturformel:



Als wässrige Injektionslösung kommt Monzal in der Tierheilkunde in zwei Konzentrationen in den Handel. 1 ml der Lösung für Großtiere enthält 100 mg Wirkungssubstanz, diejenige für Kleintiere 50 mg. Die Verabreichung erfolgt vorwiegend intramuskulär oder subkutan. Eine intravenöse Injektion muß, sollte sie erforderlich sein, sehr langsam vorgenommen werden, da sonst kollapsartige Zustände hervorgerufen werden können.

Die Wirkung von Monzal setzt innerhalb von 10 - 20 Minuten post injectionem ein. Für Rinder reicht eine durchschnittliche Dosierung von 10 ml (1000 mg) im allgemeinen aus.

Zu fast völliger Übereinstimmung hinsichtlich des Wirkungsbildes dieses Spasmolytikums gelangen LEOPOLDER (1959), MEINECKE (1958), RIBITSCH u. MORARI (1958), SCHIRMACHER (1956), SCHULTZ u. KÜHNE (1957) u. WOLFFRAM (1958). Danach wirkt Monzal ausgezeichnet spasmolytisch, wehenverstärkend und wehenregulierend, womit eine erhebliche Geburtsbeschleunigung verbunden ist. Es führt zur Senkung des Basistonus des Uterus bei gleichzeitiger Tonusregulierung und Frequenzzunahme. Bei kombinierter Anwendung mit Wehenmitteln ermöglicht es eine Einsparung an HHL-Hormonen (Oxytocin). Eine unkoordinierte Wehentätigkeit wird durch Monzal in eine regelrechte, wirksame Wehentätigkeit in Bezug auf Intervalldauer und Amplitudengröße überführt (WAGNER, 1958).

Besonders korporale Dystokieformen und Weichteilwiderstände während der Geburt werden behoben. Weiterhin führt eine Monzalanwendung zur Abnahme der Zangenfrequenz und von Weichteilverletzungen.

Die Geburtszeitverkürzung spielt in der Humanmedizin eine große Rolle. Nach den Untersuchungsergebnissen von WOLFFRAM (1958) beträgt die Verkürzung der Eröffnungsperiode 29 - 30 %, die der Gesamtgeburtsdauer 27,5 - 29 %, während bei 223 Patientinnen, Erst- und Mehrgebärende, MEINECKE (1958) eine Verkürzung von 50 % feststellte. Die Gesamtgeburtsdauer verringert sich nach Angaben von LEOPOLDER (1959) bei Primiparae um 43,3 %, bei Multiparae um 22,9 %. Demgegenüber berichten RIBITSCH u. MORARI (1958) von einer Geburtszeitverkürzung von 48,7 % bei Primiparae und 42,1 % bei Multiparae.

Die Wirkung von Monzal erstreckt sich vorwiegend auf die Uterusmuskulatur. Kreislaufanalytische Untersuchungen nach BROEMSER und RANKE schlossen eine uner-

wünschte Wirkung des Präparates auf das Herz- und Gefäßsystem aus (SCHULTZ u. KÜHNE, 1957).

Die Nachgeburtsperiode wird durch Monzalbehandlung nicht verlängert. Nebenerscheinungen auf Mutter und Kind sind in keinem Falle festgestellt worden.

ENGELHORN u. SCHMIDT (1956) die die Spasmolysewirkung von Monzal und Papaverin untersuchten, fanden, daß sich Monzal gegenüber Papaverin am Uterus vorteilhafter erwies durch eine wesentlich stärkere und länger dauernde Senkung des Tonus und eine ebensolche Vergrößerung der Wehenamplitude. Die Überlegenheit des Monzal im Vergleich zu Papaverin konnte auch WAGNER (1958) bestätigen.

Erste Mitteilungen über die Anwendungsmöglichkeiten von Monzal in der Veterinärgeburtshilfe stammen von ARBEITER (1959), der mit diesem Spasmolytikum 120 Hündinnen behandelte. Außer der spasmolytischen und tonussenkenden Eigenschaft wirke die gleichzeitige Dilatation der versorgenden Uteringefäße fördernd auf eine normale Wehentätigkeit ein und trage zur besseren Sauerstoffversorgung der Feten bei.

KREBITZ (1960) vertritt die Meinung, daß sich die häufigsten Indikationen für Monzal bei Kleintieren ergeben, z. B. werden Geburtsschwierigkeiten infolge ungenügender Erweiterung des weichen Geburtsweges behoben. Bei Rindern stellt die mangelhafte Eröffnung der Zervix eine Hauptindikation dar. Hier sowie bei Scheidenengen der Kalbinnen übt Monzal eine günstige Wirkung aus, wobei eine allgemeine Erleichterung der Geburtsarbeit beobachtet wird.

MASCHTOWSKI (1961) wendet Monzal an Kühen und Schweinen bei folgenden Indikationen erfolgreich an: Scheidenenge, mangelhafte Eröffnung der Zervix, Lösung des Zervixspasmus nach Uterustorsionen und bei erhöhtem Uteruston nach wiederholter Gabe von wehentreibenden Mitteln.

ENBERGS (1963) u. KELLNER (1963) untersuchten an Myometriumstreifen des Schweines die Wirkung von Monzal und Syntocinon auf die Spontanmotilität.

Während JUNG (1962) an Uterusstreifen des Menschen nach der Kaliumkontrakturmethode eine spasmolytische Wirksamkeit des Monzal von 41,2 % feststellte, betrug sie beim Myometriumstreifen des Schweines nach ZIMMERMANNs(1964) Angaben 53,27 % in der Follikel- und 50,57 % in der Corpus luteum-Phase.

LÖFFELHOLZ (1965), der die Möglichkeiten der Anwendung von Monzal in der Rindergeburtshilfe an 107 gebärenden Rindern unter Praxisverhältnissen prüfte, stimmt hinsichtlich der Indikationen im allgemeinen mit den Angaben anderer Autoren überein; empfiehlt aber, Monzal bei mangelhafter Weite des Zervikalkanals nicht anzuwenden, besonders nach Torsio uteri und bei verschleppten Geburten, da er hier keine Erfolge feststellen konnte.

LÖFFELHOLZ hält eine getrennte Verabreichung von Monzal bei Rindern, 500 mg intravenös und 1000 mg intramuskulär, wegen des schnelleren Wirkungseintritts für vorteilhafter, als die alleinige intramuskuläre Injektion. Im Gegensatz zu allen anderen Mitteilungen über Verträglichkeit und Nebenerscheinungen des Monzals bei Mensch und Tier, sah LÖFFELHOLZ bei langsamer intravenöser Applikation von 1000 mg, daß einige Rinder während oder kurz nach der Injektion zusammenstürzten. Kopf und Gliedmaßen wurden dabei krampfartig gestreckt gehalten. Manche Tiere zeigten Tränenfluß, Zähneknirschen oder Kopfbewegungen wie ein webendes Pferd. Diese Aufregungszustände klangen nach wenigen Minuten ab. Eine intravenöse Dosis von 500 mg Monzal wurde ohne derartige Unruheerscheinungen vertragen. GEHRING (1966) beobachtete auch bei langsamer intravenöser Injektion von 500 mg Monzal Unruheerscheinun-

gen beim Rind und bei 1000 mg Monzal ein schlagartiges Zusammenbrechen der Tiere.

d) Paverin

Ein in der Geburtshilfe kaum gebräuchliches muskultropes Spasmolytikum ist das Paverin, das als Wirkstoff Dihydropapaverinhydrochlorid in 5 %iger Konzentration enthält.

Paverin wird Rindern intravenös oder intramuskulär in einer Dosis von 15 - 20 ml (750 - 1000 mg) injiziert. Die Wirkung tritt nach 10 - 20 Minuten ein. HOTOVY, HEPDING, KELLER (1954) prüften die Wirksamkeit von Paverin auf den Darm von Tieren. Sie sehen in ihm ein gutes Mittel mit erheblicher therapeutischer Breite zur Lösung von Spasmen glattemuskulärer Organe. Paverin wirkt kausal, indem es den Spasmus beseitigt. Es unterscheidet sich hierin vorteilhaft von den zentralanalgetisch wirkenden Pharmaka.

III. Eigene Versuche

A. Material und Methodik

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand darin, an exzidierten Uterussegmenten des Rindes, die durch 40 mM K^+ -Ringerlösung zur Kontraktur gebracht wurden, die **spasmolytische Wirksamkeit von Efosin, Isaverin, Monzal und Paverin** in den jeweiligen Zyklusphasen zu prüfen.

Für die Versuche dienten Uteri von Färsen und Kühen. Sie wurden am Gießener Städtischen Schlachthof - in einem Versuchszeitraum von Dezember 1964 bis Januar 1966 - während der Exenteration der Tiere gesammelt, anschließend in ein Thermosgefäß mit Ringerlösung von 38°C gebracht und sofort ins Versuchslabor transportiert.

Die Auswahl der Präparate und die Unterteilung in eine Corpus luteum-Phase und eine Follikel-Phase erfolgte auf Grund des Eierstockbefundes.

Die Ringerlösung für das Transportgefäß und für die Versuchsanordnung wurde nach Angaben von JUNG stets frisch hergestellt und hatte folgende Zusammensetzung:

<u>Stammlösung</u>	154,70 mM NaCl
	5,00 mM KCl
	11,90 mM $NaHCO_3$
	0,32 mM NaH_2PO_4
	1,80 mM $CaCl_2$
	0,50 mM $MgCl_2$
	20,00 mM Glukose

Weil der Uterus ein gegen Glukosemangel außerordentlich empfindliches Organ darstellt, empfiehlt JUNG von 13,00 mM Glukose der üblichen Warmblüter-Ringerlösung auf 20,00 mM überzugehen.

In einer zweiten Lösung war der K^+ -Anteil auf 40,00 mM zu Ungunsten des NaCl erhöht.

Die Versuchsanlage bestand aus einer von der Firma Braun, Melsungen, hergestellten Apparatur, mit der nach einer modifizierten Magnus-Kehrer-Technik Warmblüterorgane untersucht werden. In einem mit Wasser gefüllten Vorwärmbecken befinden sich vier Organgefäße mit je 55 ccm Fassungsvermögen. Am Boden jedes einzelnen Gefäßes fließt Ringerlösung zu, die beim Durchlaufen zweier übereinanderliegender, vorgeschalteter Glasrohrspiralen auf 38°C erwärmt wird. Regelmäßige und gleichmäßige Durchperlung mit reinem Sauerstoff sorgt für eine optimale Aktivität des Muskelstreifens.

Um die physiologischen Verhältnisse und eine konstante Lösungskonzentration weitestgehend zu wahren, wird das Muskelbad kontinuierlich mittels Dauerinfusion von 2,5 ccm/min Ringerlösung durchströmt. Ein Überlaufen der Organgefäße verhindert eine Wasserstrahlpumpe durch ständiges Absaugen der Lösungen. Die konstante Temperatur des Wasserbades von 38°C hält ein eingebauter Thermostat aufrecht.

Als Versuchsproben fanden 2 - 2,5 cm lange Segmente der Uterushornspitze Verwendung, die einerseits senkrecht im Muskelbad hängend, unten am Organgefäß befestigt, andererseits oben mit einem Schreibhebel mit Seitenschreiber verbunden waren. Der Hebelarm mit 10-facher Hebelübertragung registrierte auf einer elektrisch betriebenen Rußtrommel die Muskelkontraktionen. Dieser Kymograph hatte eine Umlaufgeschwindigkeit von 10 mm/min.

Erst nach einer Adaptationszeit von 1 - 1 1/2 Stunden wurden die Versuche begonnen, nachdem die Kontraktionen regelmäßig und gleichmäßig geworden waren und keine krassen Tonuswechsel auftraten. Dieses Motilitätsbild wurde etwa 15 Minuten lang aufgezeichnet, um dann auf

die zweite Lösung, deren K^+ -Anteil auf 40 mM gegenüber der Ausgangslösung erhöht war, umzuschalten. Nach kurzer Zeit ging der Muskel in eine glatte, motilitätsfreie Dauerkontraktion, die sogenannte "Kalium-Kontraktur" über, die ebenfalls mehrere Minuten lang registriert wurde.

Nun erfolgte die Umschaltung auf eine 40 mM K^+ -Ringerlösung, die die zu prüfenden spasmolytischen Substanzen in unterschiedlicher Konzentration enthielt. Während im ersten Teil der Versuche eine 1 mg%ige Lösung Anwendung fand, wurde im zweiten Teil mit einer von der Dosierung des jeweiligen Spasmolytikums abhängigen Lösungskonzentration experimentiert. Beim Isaverin ergab sich wegen der Zusammensetzung aus einem spasmolytischen und einem analgetischen Anteil die Notwendigkeit, sowohl das übliche Handelspräparat als auch die einzelnen Komponenten in Reinsubstanz zur Testung heranzuziehen.

Der Uterusmuskel reagierte auf diese Lösungen mit einem Tonusabfall, der in seiner Steilheit und Abfalltiefe abhängig vom getesteten Spasmolytikum war. blieb dann das Präparat auf diesem neuen Tonus stehen, wurde auf die Ausgangslösung mit physiologischem K^+ -Gehalt zurückgegangen. Unterschiedlich schnell erlangte der Myometriumstreifen seinen Ausgangstonus und seine Anfangsmotilität zurück (Abb. 7 u. 8).

Unter die folgenden Mechanogramme ist eine Zeitkurve projiziert, deren Einzelabstände jeweils Intervalle von einer Minute darstellen. Alle Abbildungen von Kontraktionskurven sind in einem Verhältnis von 1 : 3,2 wiedergegeben.

B. Spontanmotilität des geschlechtsreifen Rinderuterus

Auf eine eingehende Darstellung der Spontanaktivität des Rindermyometriums in allen Einzelphasen des ovariellen Zyklus kann hier verzichtet werden. Es soll lediglich festgestellt werden, ob die anhand des Eierstockbefundes ermittelte Unterteilung in Corpus luteum- und Follikel-Phase sich auch in einem unterschiedlichen Motilitätsbild ausdrückt und somit eine derartige Gliederung rechtfertigt.

Präzise Aussagen über den genauen Zyklustag und damit über die Kontraktilität des Uterus zu diesem Zeitpunkt, waren bei dem hier verwendeten Untersuchungsmaterial nur bei Kenntnis der Brunsttermine mehrerer hintereinanderfolgender Zyklen des jeweiligen Tieres und die darauffolgende gezielte Schlachtung möglich.

Den Versuchen mit den zu prüfenden spasmolytischen **Substanzen** seien einige **Mechanogramme der Spontanmotilität** des Uterusmuskels des Rindes vorangestellt.

Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase



Abb.: 1

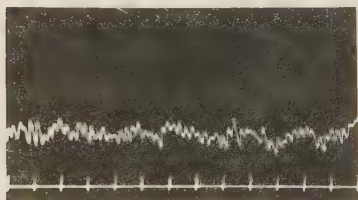
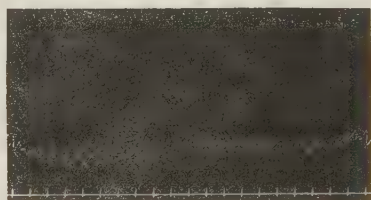


Abb.: 2

a



b

Spontanmotilität während der Follikel - Phase

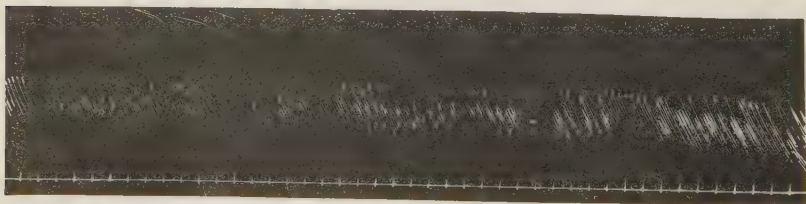


Abb.: 3

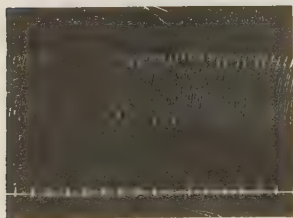


Abb.: 4

a

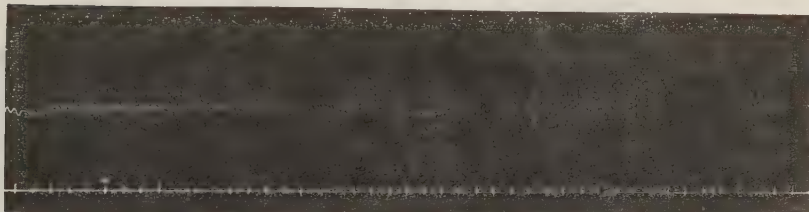


b

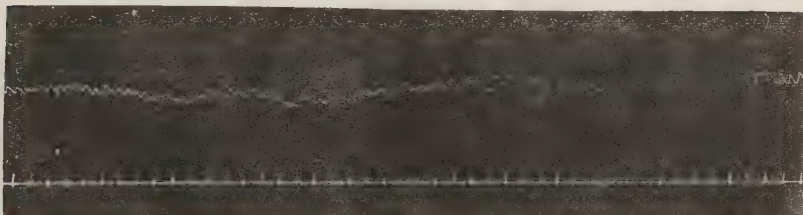


c

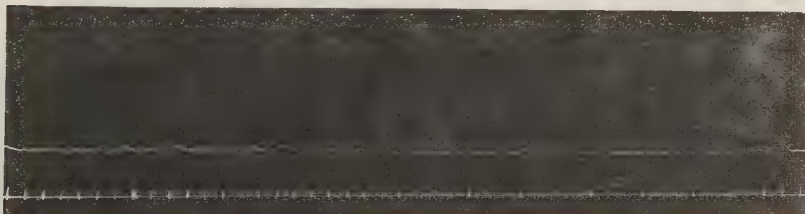
Abb.: 5 Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase von 4 Muskelstreifen aus verschiedenen Abschnitten derselben Gebärmutter bei gleicher Adaptationszeit und gleichzeitiger Einspannung in die Organgefäße.



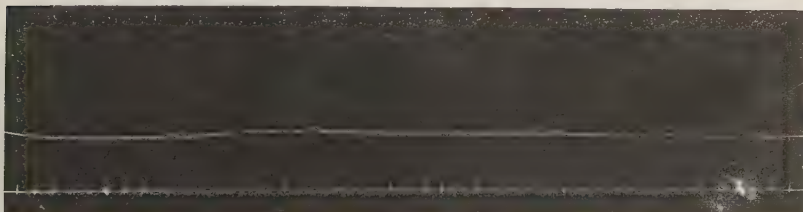
a) Uterusstreifen aus der rechten Hornspitze



b) Uterusstreifen aus der linken Hornspitze

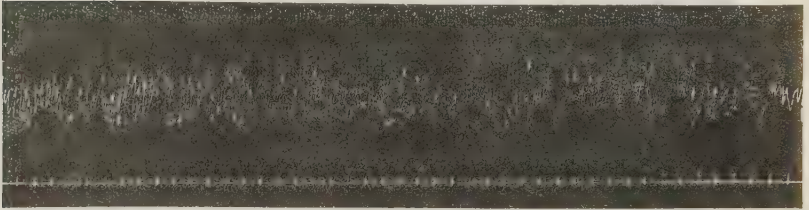


c) Uterusstreifen aus der Nähe der Bifurkation

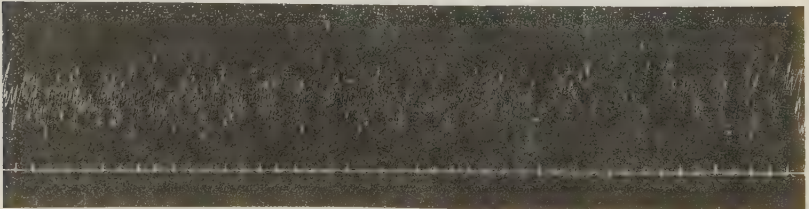


d) Uterusstreifen aus dem Corpus uteri

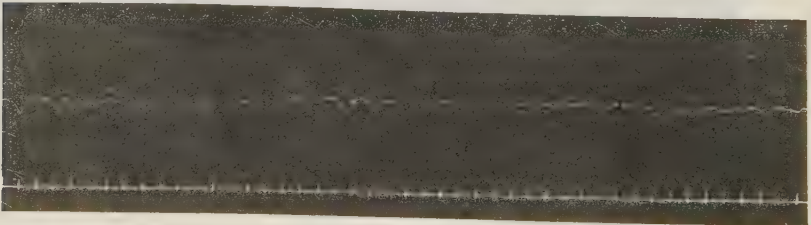
Abb.: 6 Spontanmotilität während der Follikel - Phase
von 4 Muskelstreifen aus verschiedenen Abschnitten
derselben Gebärmutter bei gleicher Adaptationszeit
und gleichzeitiger Einspannung in die Organgefäße.



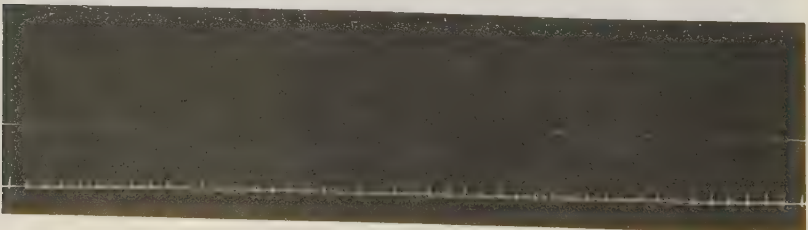
a) Uterusstreifen aus der rechten Hornspitze



b) Uterusstreifen aus der linken Hornspitze



c) Uterusstreifen aus der Nähe der Bifurkation



d) Uterusstreifen aus dem Corpus uteri

C. Besprechung der Ergebnisse

Die Kontraktilität des Rinderuterus ist vom hormonalen Status abhängig.

Es bestätigt sich auch in diesen Versuchen (Abb. 1 - 2b), daß das Progesteron eine blockierende Wirkung auf die Spontanaktivität ausübt. Das Motilitätsmechanogramm der Corpus luteum-Phase ist charakterisiert durch verhältnismäßig niedrige Amplituden und zeitweilige Frequenzschwankungen. Außerdem ist während der Spontanbewegungen eine variable Tonuslage zu beobachten.

Wurden Uteri, an deren Ovarien Blütestadien oder beginnende Rückbildungen der Corpora lutea ermittelt wurden, zum Versuch benutzt, so konnte auf den Mechanogrammen kein wesentlicher Unterschied der Motilität festgestellt werden. Der Übergang von der Corpus luteum- zur Follikel-Phase ist, wie auch von der Follikel- zur Corpus luteum-Phase, kontinuierlich. Eine scharfe Grenze zwischen beiden Phasen kann auf Grund der Spontankontraktilität nicht gezogen werden. Der Uterusmuskel zeigt etwa von der Zyklusmitte ab eine ansteigende Aktivität.

Der motilitätsfördernde Einfluß des Follikelhormons zeigt sich im Motilitätsbild (Abb. 3 - 4c) durch eine Zunahme der Amplituden. Die Frequenz wird im allgemeinen ausgeglichener. Die Kontraktionen werden regelmäßiger, der Tonus zeichnet sich durch seine Konstanz aus.

Bezeichnend ist, daß die Spontanmotilität sowohl in der Corpus luteum- (Abb. 5a - 5d) als auch in der Follikel-Phase (Abb. 6a - 6d) an der Uterusnornspitze am ausgeprägtesten ist und zum Uteruskörper hin abnimmt.

Übereinstimmend mit CUPPS und ASDELL kann gesagt werden, daß bei in vitro-Versuchen die Uterusmotilität in der Follikel-Phase maximal, in der Corpus luteum-Phase dagegen minimal ist. Zu gleichen Ergebnissen kam

auch DÖCKE bei der Auswertung seiner vom lebenden Rind abgeleiteten Mechanogramme. Die Untersuchungsergebnisse von VANDEMARK und HAYS (1953), die bei in vivo-Versuchen bei Kühen eine gleichmäßige Motilität im gesamten Zyklus fanden, kann durch die eigenen Versuche an Uterussegmenten nicht bestätigt werden.

D. Auswertung der Versuche

Die Auswertung der Mechanogramme erfolgte nach dem Schema Abb. I.

Bei jedem einzelnen Versuch wurden die Kontrakturhöhe "K", die Spasmolyse "S" und die Zeiteinheit "t" gemessen und in Millimeter angegeben. Von diesen Größen wurden die Mittelwerte "M" gebildet ($M = \frac{\sum x}{n}$).

Die prozentuale Spasmolysewirkung ergibt sich nach JUNG aus der gleich 100 gesetzten Kontrakturhöhe und den durch das Spasmolytikum bedingten Abfall.

Die spasmolytische Wirksamkeit "Sp. W." läßt sich damit nach der Formel berechnen:

$$\text{Sp. W.} = \frac{S \times 100}{K}$$

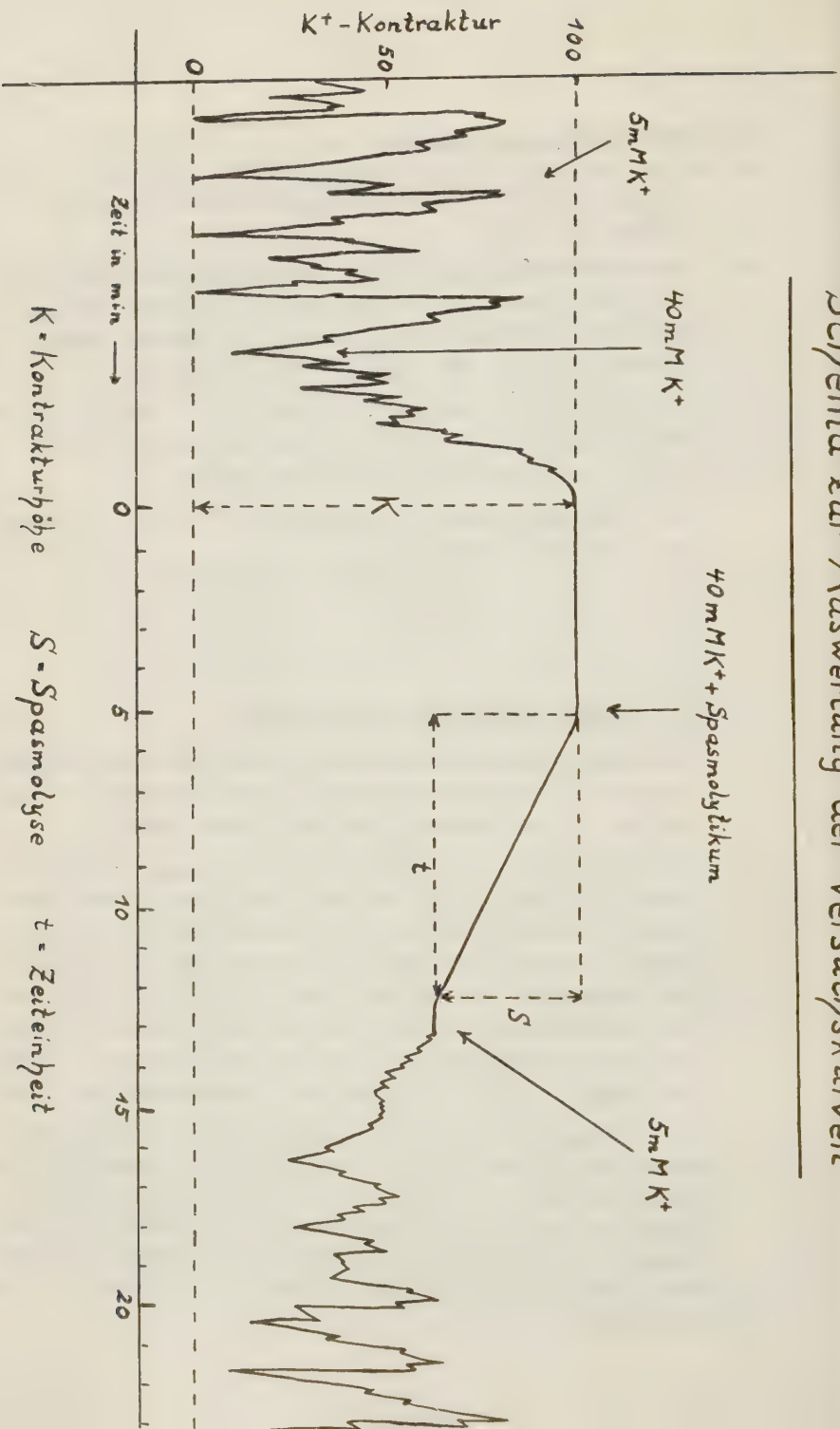
1. 1 mg%ige Lösung der Spasmolytika

In diesen Versuchen wurden die handelsüblichen Präparate benutzt. Die Prozentangabe (1 mg) bezieht sich immer auf das im Medikament enthaltene Spasmolytikum.

In den Tabellen mit ungeraden Zahlen folgen die Untersuchungsergebnisse der während der Corpus luteum-Phase geprüften Uterussegmente, mit geraden Zahlen die der Follikel-Phase. Außer der Kontrakturhöhe, der eintretenden Spasmolyse und der dazu benötigten Zeit, enthalten sie gleichzeitig die für jeden Versuch errechnete spasmolytische Wirksamkeit in Prozent. Am Schluß der Tabellen folgen jeweils die Mittelwerte der einzelnen Größen.

Etwa 50 Muskelpräparate aus der Gebärmutter des Rindes wurden bei jedem Spasmolytikum getestet, davon 35 in der Corpus luteum- und 15 in der Follikel-Phase. Es kamen damit bei gleicher Lösungskonzentration der spasmolytischen Substanzen die gleiche Anzahl Versuche zur Auswertung, um eine bessere Vergleichbarkeit der Resultate zu ermöglichen.

Schema zur Auswertung der Versuchskurven



K = Kontrakturoh e S = Spasmolyse t = Zeiteinheit

Tabelle: 1

Testsubstanz: Efosin (Farbwerke Hoechst AG)

1 ml des Kombinationspräparates enthält 10,25 mg Wirkungs-
substanz

1 ml = 10,0 mg spasmolytische Substanz + 0,25 mg atropinar-
tige Komponente

Versuch: 1 mg-ige Lösung des spasmolytischen Anteiles, ge-
testet an Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturnöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	35	17	48,57	67
2	K	13	8	61,54	92
3	F	40	8	20,00	65
4	K	28	24	85,71	61
5	K	71	31	43,66	93
6	K	39	23	58,97	100
7	K	14	8	57,14	88
8	K	15	7	46,67	76
9	K	27	10	37,04	81
10	F	41	23	56,10	89
11	F	80	41	51,25	87
12	F	14	5	35,71	85
13	K	9	5	55,56	57
14	K	40	14	35,00	96
15	F	27	13	48,15	83
16	F	50	20	40,00	85
17	F	42	18	42,86	90
18	K	50	15	30,00	90
19	F	13	11	84,62	84
20	F	58	24	41,38	83
21	F	11	8	72,73	84

Tabelle: 1 (Fortsetzung)

Testsubstanz: Efosin (Farbwerke Hoechst AG)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des spasmolytischen Anteiles, getestet an Uterussegmenten während der

Corpus luteum-Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
22	F	77	29	37,66	96
23	K	43	14	32,56	85
24	K	30	9	30,00	114
25	K	42	21	50,00	61
26	K	28	19	67,86	81
27	K	30	23	76,67	82
28	K	28	18	64,29	62
29	K	48	20	41,67	56
30	K	34	26	76,47	93
31	F	16	4	25,00	57
32	F	43	21	48,84	81
33	K	22	13	59,09	96
34	F	41	16	39,02	95
35	F	53	27	50,94	87
Mittelwerte:		35,77	16,94	50,08	82,34

Tabelle: 2

Testsubstanz: Efosin (Farbwerke Hoechst AG)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des spasmolytischen Anteiles, getestet an Uterussegmenten während der

Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	25	17	68,00	65
2	K	58	26	44,83	82
3	F	49	28	57,14	88
4	F	67	38	56,72	82
5	F	11	4	36,36	81
6	F	80	20	25,00	65
7	F	91	27	29,67	105
8	F	63	20	31,75	87
9	F	26	18	69,23	94
10	F	53	23	43,40	92
11	F	129	38	29,46	101
12	F	32	27	84,38	79
13	K	79	19	24,05	66
14	K	55	28	50,91	72
15	K	51	35	68,63	94
16	K	98	22	22,45	88
17	K	36	13	36,11	85
18	K	29	14	48,28	76
19	K	24	20	83,33	61
Mittelwerte:		55,58	23,00	47,88	82,26

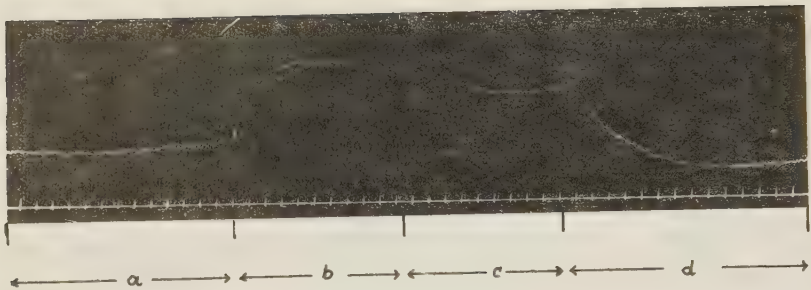


Abb.: 7

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Efossin
d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

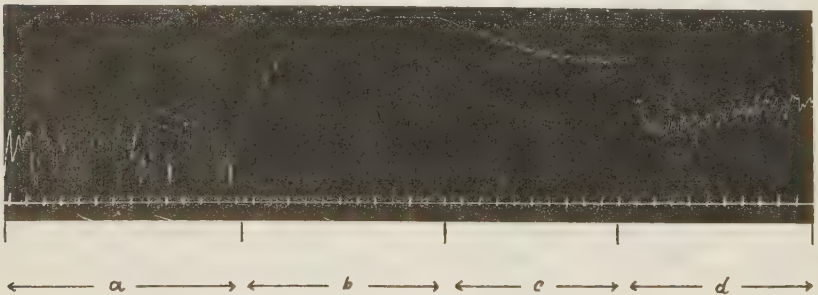


Abb.: 8

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Efossin
d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle 3:

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

1 ml des Kombinationspräparates enthält 252,5 mg Wirkungs-
substanz

1 ml = 250 mg analgetische Komponente + 2,5 mg Spasmolytikum

Versuch: 1 mg/lige Lösung des spasmolytischen Anteiles, ge-
testet an Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	47	18	38,30	60
2	K	92	23	25,00	94
3	K	65	22	33,85	84
4	K	59	21	35,59	81
5	F	30	8	26,67	67
6	F	21	5	23,81	73
7	F	26	7	26,92	54
8	F	45	7	15,56	78
9	K	11	8	72,73	74
10	K	58	11	18,97	89
11	K	26	7	26,92	49
12	K	61	22	27,16	81
13	K	20	6	30,00	82
14	F	35	10	28,57	50
15	F	32	9	28,13	76
16	F	38	13	34,21	71
17	K	31	23	74,19	70
18	K	66	36	54,55	104
19	K	47	26	55,32	102
20	F	44	28	63,64	92

Tabelle: 3 (Fortsetzung)

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des spasmolytischen Anteiles, getestet an Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
21	F	31	26	83,87	74
22	K	13	10	76,92	90
23	K	12	4	33,33	81
24	F	43	21	48,84	86
25	K	30	18	60,00	96
26	F	54	16	29,63	92
27	K	31	12	38,71	79
28	K	62	19	30,65	97
29	F	15	10	66,67	78
30	F	25	15	60,00	85
31	F	19	9	47,37	86
32	K	18	13	72,22	85
33	K	29	25	86,21	111
34	F	88	42	47,73	100
35	F	96	24	25,00	81
Mittelwerte:		41,14	16,40	44,21	81,49

Tabelle: 4

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des spasmolytischen Anteiles, getestet an Uterussegmenten während der

Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i%	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	24	21	87,50	87
2	K	58	23	39,66	81
3	K	92	27	29,35	92
4	K	37	27	72,97	91
5	K	62	13	20,97	84
6	K	81	8	9,88	80
7	F	58	17	29,31	57
8	F	40	25	62,50	86
9	F	30	24	80,00	73
10	K	52	24	46,15	81
11	K	99	45	45,45	87
12	K	64	34	53,13	102
13	K	25	16	64,00	96
14	K	57	18	31,58	86
15	K	31	5	16,13	79
Mittelwerte:		54,00	21,80	45,90	84,13

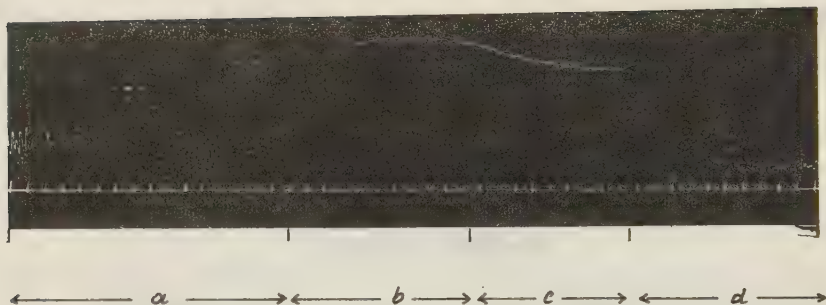


Abb.: 9

a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Isaverin
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

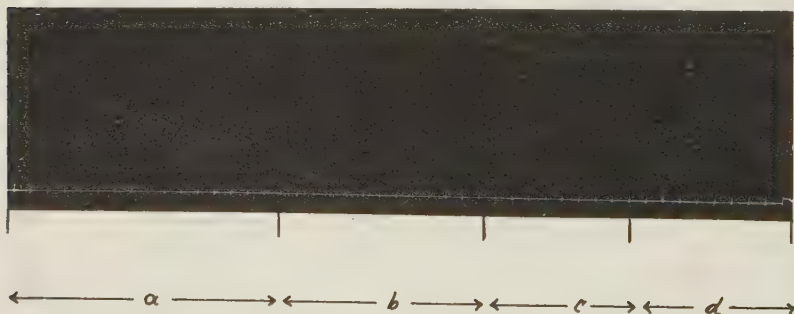


Abb.: 10

a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Isaverin
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 5

Testsubstanz: Monzal (Cela)

1 ml des Spasmolytikums enthält 100 mg Wirkungssubstanz

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums, getestet an
Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	23	18	78,26	70
2	K	43	13	30,23	98
3	K	50	26	52,00	79
4	K	25	17	68,00	67
5	K	30	11	36,67	69
6	K	34	23	67,65	65
7	F	38	22	57,89	64
8	K	36	19	52,78	75
9	K	62	25	40,32	57
10	K	19	9	47,37	66
11	F	31	23	74,19	60
12	K	22	16	72,73	58
13	K	20	13	65,00	54
14	F	11	7	63,64	57
15	F	17	8	47,06	64
16	K	59	17	28,81	98
17	F	77	12	15,58	79
18	K	26	8	30,77	72
19	F	57	8	14,04	83
20	F	103	36	34,95	106

Tabelle: 5 (Fortsetzung)

Testsubstanz: Monzal (Cela)

Versuch: 1mg%ige Lösung des Spasmolytikums, getestet an
Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
21	F	96	31	32,29	91
22	F	69	32	46,38	78
23	K	30	25	83,33	96
24	F	63	14	22,22	80
25	K	12	7	58,33	79
26	F	50	9	18,00	85
27	K	51	31	60,78	71
28	K	21	8	38,10	82
29	K	34	16	47,06	87
30	K	38	17	44,74	86
31	K	39	16	41,03	80
32	K	20	10	50,00	83
33	K	34	19	55,88	52
34	K	24	13	54,17	63
35	K	10	6	60,00	79
Mittelwerte:		39,26	16,71	48,29	75,23

Tabelle: 6

Testsubstanz: Monzal (Cela)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums, getestet an
Uterussegmenten während der

Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	96	71	73,96	91
2	K	17	8	47,06	108
3	K	56	18	32,14	58
4	K	25	16	64,00	46
5	K	101	37	36,63	78
6	K	71	36	50,70	88
7	K	99	54	54,55	98
8	K	50	30	60,00	62
9	K	56	21	37,50	80
10	K	51	23	45,10	81
11	K	30	15	50,00	68
12	F	63	32	50,79	80
13	F	124	43	34,68	110
14	F	75	17	22,67	76
15	F	44	22	50,00	80
16	K	20	16	80,00	68
17	F	92	27	29,35	95
Mittelwerte:		62,94	28,59	48,18	80,41

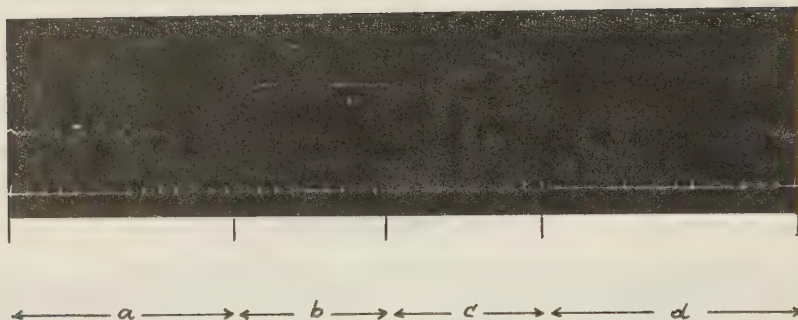


Abb.: 11

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K⁺ - Ringerlösung
 c = 40 mM K⁺ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Monzal
 d = Normalringerlösung (5 mM K⁺)

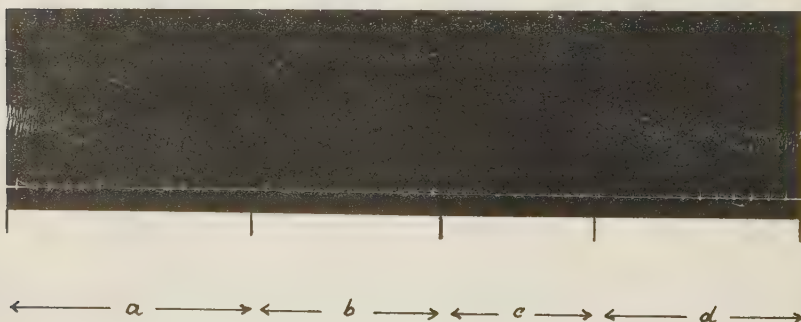


Abb.: 12

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K⁺ - Ringerlösung
 c = 40 mM K⁺ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Monzal
 d = Normalringerlösung (5 mM K⁺)

Tabelle: 7

Testsubstanz: Paverin (E. Merck)

1 ml des Präparates enthält 50 mg Wirkungssubstanz

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums, getestet an
Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturnöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	35	10	28,57	117
2	K	64	19	29,69	95
3	K	60	18	30,00	95
4	K	44	16	36,36	93
5	K	10	7	70,00	70
6	K	21	17	80,95	81
7	K	13	8	61,54	82
8	K	17	11	64,71	65
9	K	11	7	63,64	83
10	K	51	16	31,37	86
11	K	27	23	85,19	80
12	F	24	20	83,33	81
13	F	40	15	37,50	96
14	F	64	30	46,88	86
15	K	29	10	34,48	92
16	K	50	19	38,00	118
17	K	14	8	57,14	88
18	K	11	4	36,36	94
19	K	12	7	58,33	89
20	K	42	15	35,71	125

Tabelle: 7 (Fortsetzung)

Testsubstanz: Paverin (E. Merck)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums, getestet an
Uterussegmenten während der

Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
21	K	70	27	38,57	90
22	K	37	16	43,24	88
23	K	26	14	53,85	96
24	K	26	12	46,15	95
25	K	36	18	50,00	91
26	K	60	23	38,33	95
27	K	67	20	29,85	81
28	K	63	38	60,32	90
29	K	40	24	60,00	99
30	K	16	10	62,50	80
31	K	21	5	23,81	74
32	K	8	3	37,50	62
33	K	13	10	76,92	75
34	F	83	48	57,83	70
35	F	82	18	21,95	85
Mittelwerte:		36,77	16,17	48,87	88,20

Tabelle: 8

Testsubstanz: Paverin (E. Merck)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums, getestet an
Uterussegmenten während der

Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	60	12	20,00	85
2	F	48	13	27,08	80
3	F	27	19	70,37	89
4	F	15	14	93,33	88
5	K	32	13	40,63	93
6	K	31	16	51,61	75
7	K	30	7	23,33	92
8	K	49	11	22,45	97
9	K	31	26	83,87	81
10	K	7	4	57,14	74
11	K	24	12	50,00	89
12	K	15	7	46,67	85
13	K	39	13	33,33	90
14	K	17	6	35,29	74
15	K	32	6	18,75	92
Mittelwerte:		30,47	11,93	44,92	85,60

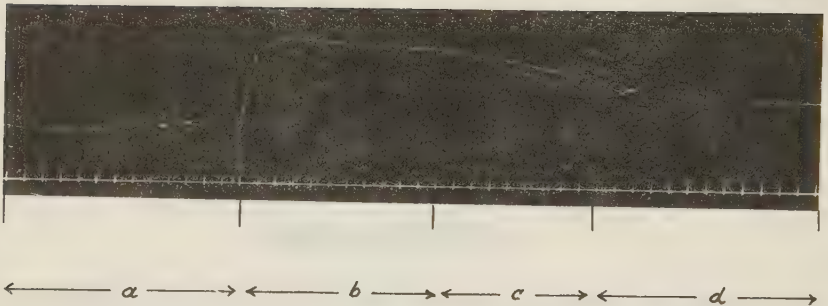


Abb.: 13

a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Paverin
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

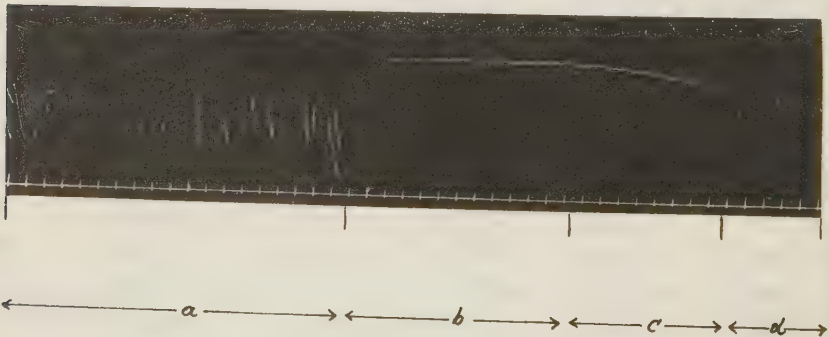


Abb.: 14

a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Paverin
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Die Werte der spasmolytischen Wirksamkeit, ersichtlich aus den Tabellen 1 - 8, dienen der weiteren Berechnung von Varianzen, Streuungen und mittleren Fehlern, die nach folgenden Formeln ermittelt werden (ZIMMERMANN, 1964).

$$1. \text{ Varianz} \quad S^2 = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}$$

$$2. \text{ Streuung} \quad S = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}}$$

$$3. \text{ mittlerer Fehler} \quad \frac{S}{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Folgende Berechnungen werden dabei ausgeführt:

1. Die einzelnen Werte der spasmolytischen Wirksamkeit werden summiert $\sum x$.
2. Alle Einzelwerte werden quadriert und summiert $\sum x^2$.
3. Die Summe ($\sum x$) wird quadriert und durch die jeweilige Anzahl der Versuche (n) dividiert.
4. Die Differenz von 2. und 3. ergibt die Summe der Abweichungsquadrate SAQ.
5. Die SAQ werden durch die Anzahl der zugehörigen Freiheitsgrade ($n - 1$) dividiert und man erhält die Varianz S^2 .
6. Die Wurzel aus der Varianz S^2 ergibt die Streuung S der einzelnen Werte zu ihrem jeweiligen Gruppenmittelwert.
7. Die Streuung S dividiert durch die Wurzel aus n führt zum mittleren Fehler.

Die Resultate der Varianzen, Streuungen und mittleren Fehler ergeben sich aus der Tabelle 9 für die Corpus luteum- und Tabelle 10 für die Follikel-Phase.

Tabelle: 9

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler

Versuche mit 1 mg%igen Lösungen der Spasmolytika, getestet während der Corpus luteum-Phase

	0	1	2	3	4	5	6	7
Spasmolytikum	n	Σx	Σx^2	$(\Sigma x)^2/n$	SAQ	S^2	S	$\frac{S}{\sqrt{n}}$
Efosin	35	1.752,73	96.968,24	87.773,21	9.195,03	270,44	16,44	7,78
Isaverin	35	1.547,24	82.332,09	68.398,62	13.933,47	409,81	20,24	3,42
Monzal	35	1.690,25	92.576,26	81.627,00	10.949,26	322,04	17,94	3,03
Paverin	35	1.710,57	94.191,98	83.601,42	10.590,56	311,49	17,65	2,98

Tabelle: 10

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler

Versuche mit 1mg%igen Lösungen der Spasmolytika, getestet während der Follikel-Phase

	0	1	2	3	4	5	6	7
Spasmolytikum	n	Σx	Σx^2	$(\Sigma x)^2/n$	SAQ	S^2	S	$\frac{S}{\sqrt{n}}$
Efosin	19	909,70	50.478,60	43.555,48	6.923,12	384,62	19,61	4,50
Isaverin	15	688,58	39.489,69	31.609,49	7.880,20	562,87	23,72	6,13
Monzal	17	819,13	43.299,58	39.469,06	3.830,52	239,41	15,47	3,94
Paverin	15	673,85	37.843,52	30.264,92	7.578,60	541,33	23,26	6,01

Zusammenfassend werden in den Tabellen 11a und 11b die Mittelwerte der spasmolytischen Wirksamkeit mit ihren zugehörigen mittleren Fehlern für beide Phasen dargelegt.

Tabelle: 11a

Corpus luteum-Phase

Efosin	50,08 ± 2,78
Isaverin	44,21 ± 3,42
Monzal	48,29 ± 3,03
Paverin	48,87 ± 2,98

Tabelle: 11b

Follikel-Phase

Efosin	47,88 ± 4,50
Isaverin	45,90 ± 6,13
Monzal	48,18 ± 3,94
Paverin	44,92 ± 6,01

Aus der prozentualen Spasmolysewirkung und der dazu erforderlichen Zeit kann man den Index der Spasmolysesteilheit "I" ermitteln. Je größer der Index "I" wird, um so größer ist die Spasmolyse-Steilheit (JUNG).

$$I = \frac{S}{t}$$

Die Mittelwerte der spasmolytischen Wirksamkeit und der Zeit bilden die Grundlage für diese Berechnungen und sind den vorangegangenen Tabellen 1 - 8 entnommen.

Tabelle: 12a

Index der Spasmolysesteilheit
während der Corpus luteum-Phase

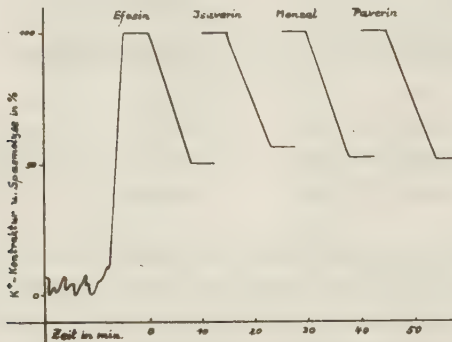
Efosin	2,06
Isaverin	2,02
Monzal	2,23
Paverin	1,84

Tabelle: 12b

Index der Spasmolysesteilheit
während der Follikel-Phase

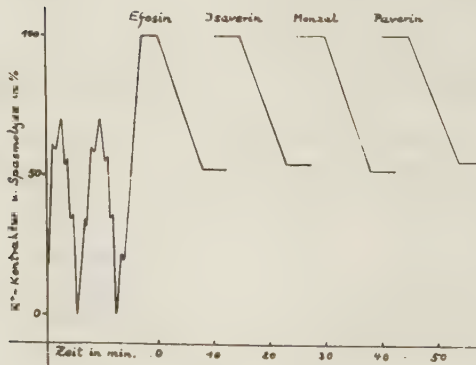
Efosin	2,80
Isaverin	2,52
Monzal	3,57
Paverin	1,38

Die Abbildung 15 und die Abbildung 16 stellen noch einmal graphisch die Spasmolysewirkung und Spasmolysesteilheit für jede Zyklusphase getrennt dar



Graphische Darstellung des durchschnittlichen spasmolytischen Effektes und der Spasmolysesteilheit während der Corpus luteum - Phase bei 1mg'iger Lösung der einzelnen Spasmolytika.

Abb.: 15



Graphische Darstellung des durchschnittlichen spasmolytischen Effektes und der Spasmolysesteilheit während der Follikel - Phase bei 1mg'iger Lösung der einzelnen Spasmolytika.

Abb.: 16

Da sowohl JUNG beim Menschen, als auch ZIMMERMANN beim Schwein nach der gleichen Methode an Uterusstreifen Spasmolytika in 1 mg%iger Lösung getestet haben, soll in der Abbildung 17 ein graphischer Vergleich mit den in dieser Arbeit gefundenen Untersuchungsergebnissen gezogen werden.

Es ist dabei zu beachten, daß JUNG das Isaverin nicht geprüft hat.

Die hier dargestellten Werte für das Schwein und das Rind setzen sich aus dem arithmetischen Mittel der Resultate aus der Corpus luteum- und der Follikel-Phase zusammen, damit sie mit den Ergebnissen vom menschlichen Uterus verglichen werden können.

Die 1 mg%ige Lösung des Isaverins bezieht sich in ZIMMERMANNs Dissertation auf das Gesamtpräparat, nicht auf die spasmolytische Komponente. Die Ergebnisse dieser Versuche sind deshalb für die vergleichende Darstellung unbrauchbar.

Vergleichende graphische Darstellung der spasmolytischen Wirksamkeit bei Verwendung 1 mg%iger Lösungen.

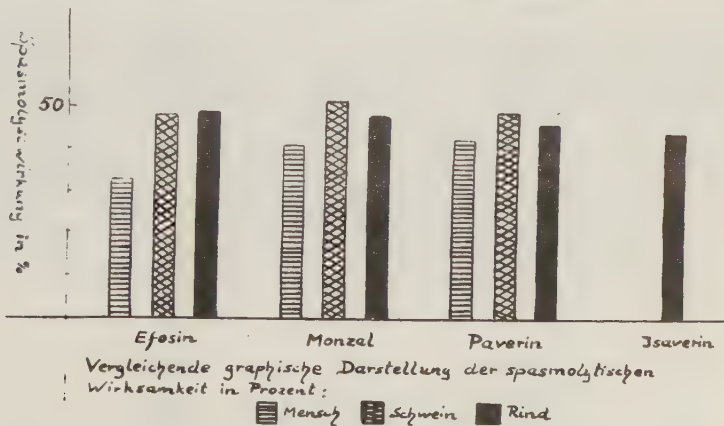


Abb.: 17

2. Dosierungsabhängige Lösung der spasmolytischen Substanzen

Ausgegangen wurde hierbei von der angegebenen Dosierung der Spasmolytika für das Rind und zwar 8 ml Efodin, 20 ml Isaverin, 10 ml Monzal und 20 ml Paverin. Setzt man nun Monzal gleich 1, so stehen die getesteten Präparate nach obiger Reihenfolge im Verhältnis wie $0,8 : 2 : 1 : 2$.

Da 1 ml Efodin 10 mg, 1 ml Isaverin 2,5 mg, 1 ml Monzal 100 mg und 1 ml Paverin 50 mg spasmolytische Substanz enthält, würde einer 1 mg%igen Monzallösung eine 0,08 mg%ige Efodin-, eine 0,05 mg%ige Isaverin- oder eine 1 mg%ige Paverinlösung, dem erwähnten Verhältnis folgend, entsprechen.

Angewendet wurden wieder die Gesamtpräparate, d. h. die im Isaverin befindliche analgetische Komponente blieb unberücksichtigt; ebenso die atropinartige im Efodin. Im übrigen wurden die gleichen Rechengänge wie bei den Versuchen mit 1 mg%iger Lösung ausgeführt, so daß auf eine nochmalige Beschreibung nicht eingegangen werden braucht.

Tabelle: 13

Testsubstanz: Efosin (Farbwerke Hoechst AG)

Versuch: 0,08 mg%ige Lösung des spasmolytischen Anteiles

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	"t" Zeit
1	2	3	4	5	6
1	F	49	6	12,24	82
2	F	20	7	35,00	74
3	F	50	6	12,00	71
4	F	24	4	16,67	88
5	F	38	7	18,42	84
6	K	21	6	28,57	71
7	K	24	8	33,33	83
8	F	27	8	29,63	84
9	F	17	6	35,29	95
10	F	15	5	33,33	83
11	F	14	6	42,86	85
12	F	21	9	42,86	90
13	F	19	13	68,42	76
14	F	16	9	56,25	94
Mittelwerte:		25,36	7,14	33,21	82,86

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	104	13	12,50	93
2	F	35	11	31,43	88
3	F	14	8	57,14	82
4	F	20	10	50,00	76
5	F	21	10	47,62	70
6	F	71	9	12,68	95
Mittelwerte:		44,17	10,17	35,23	84,00

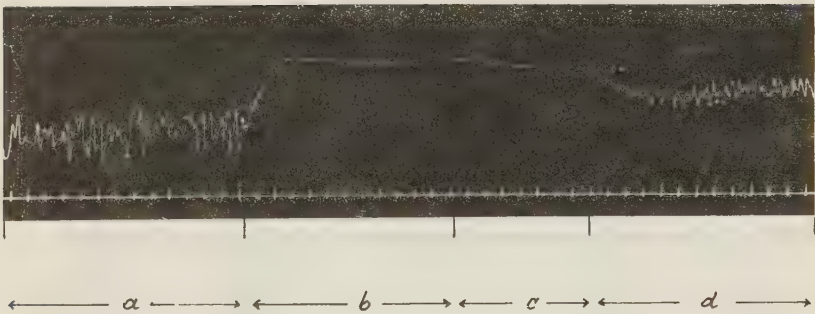


Abb.: 18

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - phase
b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 0,08 mg%ige Lösung von Efosin
d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

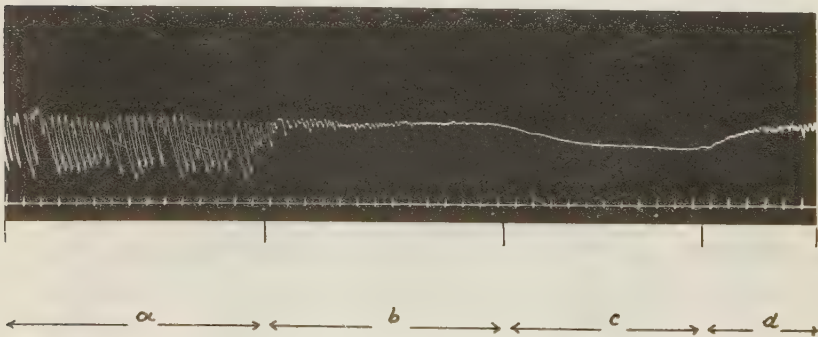


Abb.: 19

- a = Spontanmotilität während der Follikel - phase
b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 0,08 mg%ige Lösung von Efosin
d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 14

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 0,05 mg%ige Lösung des spasmolytischen Anteiles

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	33	12	36,36	67
2	F	20	10	50,00	67
3	K	37	8	21,62	63
4	F	30	9	30,00	58
5	F	28	11	39,29	62
6	K	24	6	25,00	58
7	F	29	7	24,14	68
8	F	17	4	23,53	61
9	K	18	5	27,78	59
10	K	21	3	14,29	54
11	F	52	7	13,46	74
12	F	21	6	28,57	60
13	K	33	7	21,21	69
14	K	17	3	17,65	74
Mittelwerte:		27,14	7,00	26,63	63,86

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	37	7	18,92	65
2	F	50	15	30,00	68
3	K	42	20	47,62	49
4	F	77	14	18,18	70
5	K	36	5	13,89	54
6	F	68	17	25,00	69
Mittelwerte:		51,67	13,00	25,60	62,50

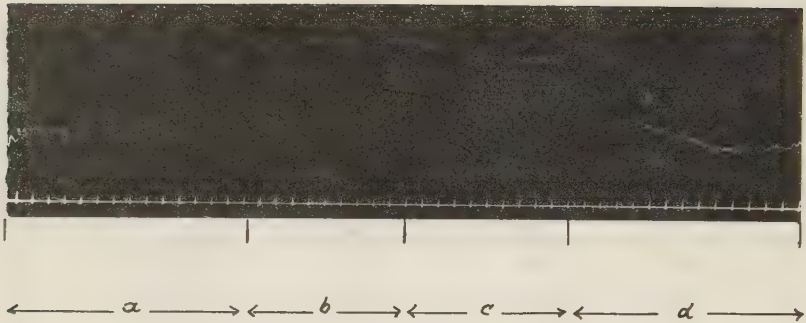


Abb.: 20

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 0,05 mg%ige Lösung von Isaverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

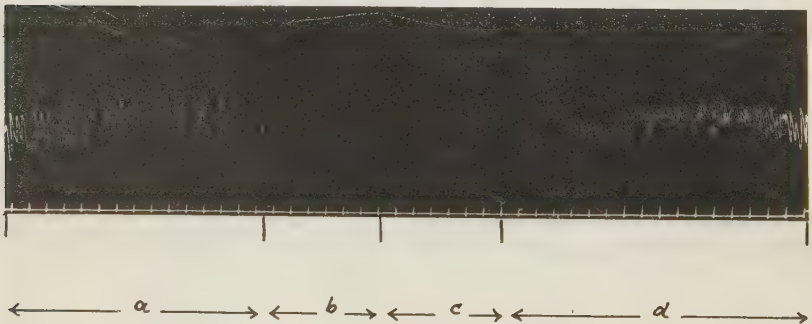


Abb.: 21

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 0,05 mg%ige Lösung von Isaverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 15

Testsubstanz: Monzal (Cela)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	69	32	46,38	78
2	K	30	25	83,33	96
3	F	63	14	22,22	80
4	K	12	7	58,33	79
5	F	50	9	18,00	85
6	K	51	31	60,78	71
7	K	21	8	38,10	82
8	K	34	16	47,06	87
9	K	38	17	44,74	86
10	K	39	16	41,03	80
11	K	20	10	50,00	83
12	K	34	19	55,88	52
13	K	24	13	54,17	63
14	K	10	6	60,00	79
Mittelwerte:		35,36	15,93	48,57	78,64
=====					

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färsen	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	63	32	50,79	80
2	F	124	43	34,68	110
3	F	75	17	22,67	76
4	F	44	22	50,00	80
5	K	20	16	80,00	68
6	F	92	27	29,35	95
Mittelwerte:		69,67	26,17	44,58	84,83
=====					

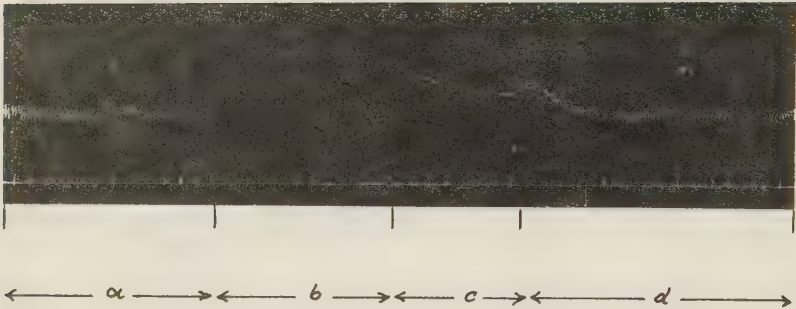


Abb.: 22

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Monzal
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

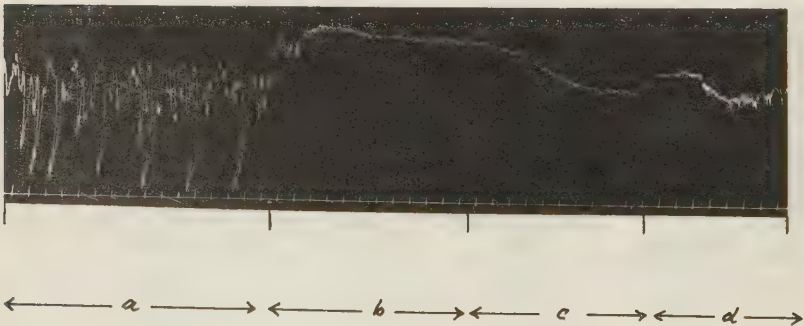


Abb.: 23

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Monzal
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 16

Testsubstanz: Paverin (E. Merck)

Versuch: 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	37	16	43,24	88
2	K	26	14	53,85	96
3	K	26	12	46,15	95
4	K	36	18	50,00	91
5	K	60	23	38,33	95
6	K	67	20	29,85	81
7	K	63	38	60,32	90
8	K	40	24	60,00	99
9	K	16	10	62,50	80
10	K	21	5	23,81	74
11	K	8	3	37,50	62
12	K	13	10	76,92	75
13	F	83	48	57,83	70
14	F	82	18	21,95	85
Mittelwerte:		41,29	18,50	47,30	84,36

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	32	13	40,63	93
2	K	7	4	57,14	74
3	K	24	12	50,00	89
4	K	15	7	46,67	85
5	K	39	13	33,33	90
6	K	17	6	35,29	74
Mittelwerte:		22,33	9,17	43,84	84,17

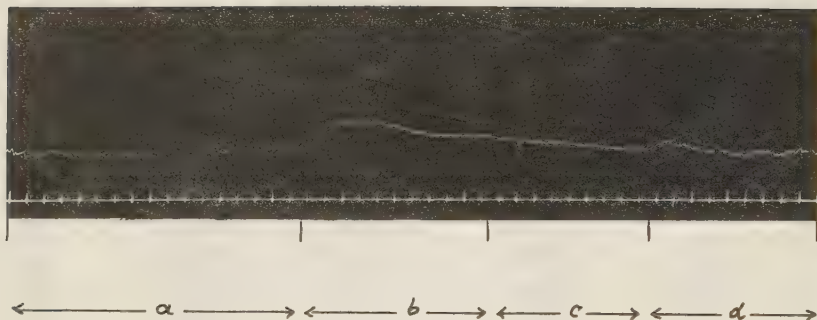


Abb.: 24

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Paverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

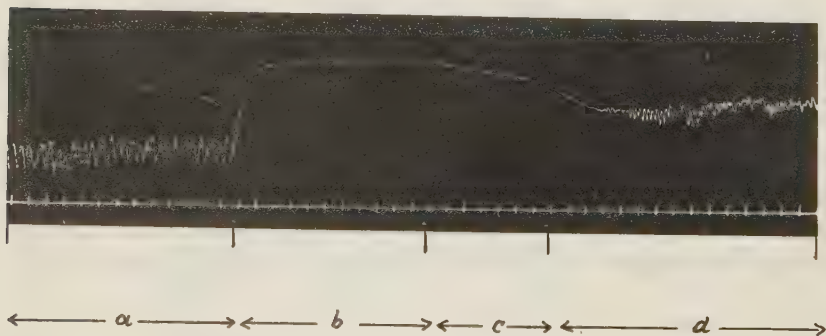


Abb.: 25

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von Paverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 17

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler

Versuche mit dosierungsabhängigen Lösungen der Spasmolytika, getestet während der Corpus luteum - Phase

Spasmolytikum	n	Σx	Σx ²	(Σx) ² /n	SAQ	S ²	S	$\frac{S}{\sqrt{n}}$
Efosin	14	464,87	18.816,67	15.436,01	3.380,66	260,05	16,12	4,31
Isaverin	14	372,90	11.229,29	9.932,46	1.296,83	99,76	9,99	2,67
Monzal	14	680,02	36.517,66	33.030,51	3.487,15	268,24	16,37	4,38
Paverin	14	662,25	34.620,27	31.326,79	3.293,48	253,34	15,92	4,26

Tabelle: 18

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler

Versuche mit dosierungsabhängigen Lösungen der Spasmolytika, getestet während der Follikel - Phase

Spasmolytikum	n	Σx	Σx ²	(Σx) ² /n	SAQ	S ²	S	$\frac{S}{\sqrt{n}}$
Efosin	6	211,37	9.331,89	7.446,21	1.885,68	377,14	19,42	7,93
Isaverin	6	153,61	4.674,07	3.932,67	741,40	148,28	12,18	4,97
Monzal	6	267,49	14.057,67	11.925,15	2.132,52	426,50	20,65	8,43
Paverin	6	263,06	11.950,14	11.533,43	416,71	83,34	9,13	3,73

In den Tabellen 13 - 16 liegen die Resultate der während der Corpus luteum- und der Follikel-Phase am Rindermyometrium getesteten Spasmolytika in dosierungsabhängiger Konzentration vor. Die Tabellen 17 und 18 enthalten die Varianzen, Streuungen und mittleren Fehler.

Es folgen nun die Mittelwerte der spasmolytischen Wirksamkeit der vier Testsubstanzen mit ihren jeweiligen mittleren Fehlern in den Tabellen 19a und 19b, anschließend die Werte der Spasmolysesteilheit in den Tabellen 20a und 20b.

Tabelle: 19a

Corpus luteum-Phase

Efosin	33,21 ± 4,31
Isaverin	26,63 ± 2,67
Monzal	48,57 ± 4,38
Paverin	47,30 ± 4,26

Tabelle: 19b

Follikel-Phase

Efosin	35,23 ± 7,93
Isaverin	25,60 ± 4,97
Monzal	44,58 ± 8,43
Paverin	43,84 ± 3,73

Tabelle: 20a

Index der Spasmolysesteilheit
während der Corpus luteum-Phase

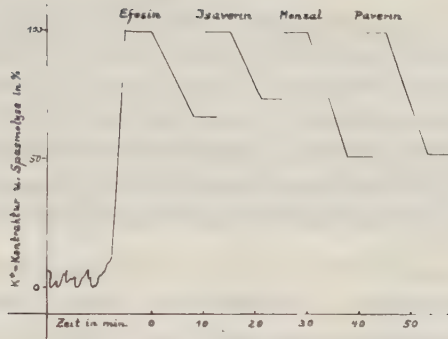
Efosin	0,86
Isaverin	1,09
Monzal	2,01
Paverin	2,20

Tabelle: 20b

Index der Spasmolysesteilheit
während der Follikel-Phase

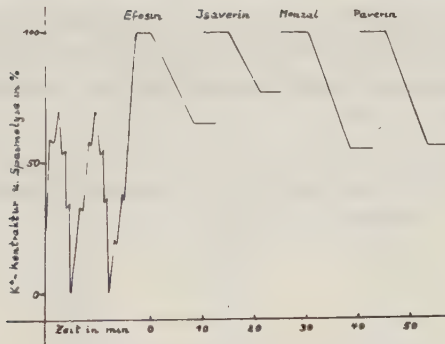
Efosin	1,21
Isaverin	2,06
Monzal	3,08
Paverin	1,10

Die Abbildungen 26 und 27 zeigen diese mathematischen Ergebnisse in Form einer graphischen Darstellung. Auf der Abszissenachse sind Zeitabstände von zehn Minuten, auf der Ordinatenachse Einheiten der spasmolytischen Wirksamkeit in Prozent, ausgehend von der gleich 100 gesetzten Kaliumkontrakturhöhe, aufgetragen.



Graphische Darstellung des durchschnittlichen spasmolytischen Effektes und der Spasmolysesteilheit während der Corpus luteum -Phase bei dosierungsabhängigen Lösungen der einzelnen Spasmolytika.

Abb.: 26



Graphische Darstellung des durchschnittlichen spasmolytischen Effektes und der Spasmolysesteilheit während der Follikel -Phase bei dosierungsabhängigen Lösungen der einzelnen Spasmolytika.

Abb.: 27

3. Lösungen der Isaverinkomponenten in Reinsubstanz

In den vorangegangenen Versuchen wurde das Isaverin als muskulotrop wirkendes Spasmolytikum behandelt, ohne die mengenmäßig bedeutende, dem Novalgin (Hoechst) entsprechende analgetische Komponente zu beachten. Sie dürfte wegen ihrer zentralanalgetischen und regulierenden Wirkung auf vegetative Zentren keinen spasmolytischen Effekt am isolierten Uterusmuskelpreparat auslösen.

Die von der Firma Merck zur Verfügung gestellten Isaverinkomponenten in Reinsubstanz wurden deshalb nochmals einzeln getestet und zwar der spasmolytische Anteil (H 783) in 1 mg%iger (Abb. 28 - 29) und 0,05 mg%iger Lösung (Abb. 30 - 31). Die zentralanalgetische Komponente wurde entsprechend, da sie in 100-facher Konzentration gegenüber des spasmolytischen Anteiles im Gesamtpräparat vorhanden ist, in einer 100 mg%igen (Abb. 32 - 33) und einer 5 mg%igen Lösung (Abb. 37 - 38) untersucht. Als sich auch bei einer 100 mg%igen Lösung des analgetischen Anteiles ein spasmolytischer Effekt zeigte, wurden Lösungen der analgetischen und spasmolytischen Komponente hintereinander geschaltet und die eintretende Spasmolysewirkung berechnet (Abb. 34 - 35). Die Resultate sind in den nächsten Tabellen (21 - 27b) zusammengefaßt.

Tabelle: 21

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 1 mg%ige Lösung von H 783 (Spasmolytikum in Rein-
substanz)

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	17	6	35,29	65
2	F	25	10	40,00	75
3	K	33	12	36,36	68
4	F	24	12	50,00	73
5	F	32	7	21,87	77
6	K	16	8	50,00	70
7	K	20	9	45,00	72
8	F	25	8	32,00	71
9	K	18	12	66,67	84
10	F	17	7	41,18	64
11	F	8	4	50,00	75
12	K	42	11	26,19	71
13	F	25	10	40,00	78
14	K	32	9	28,13	70
Mittelwerte:		23,86	8,93	40,19	72,36

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	44	17	38,64	96
2	K	15	6	40,00	80
3	K	23	9	39,13	92
4	F	34	12	35,29	66
5	F	42	10	23,81	70
6	K	26	7	26,92	61
Mittelwerte:		30,67	10,17	33,97	77,50

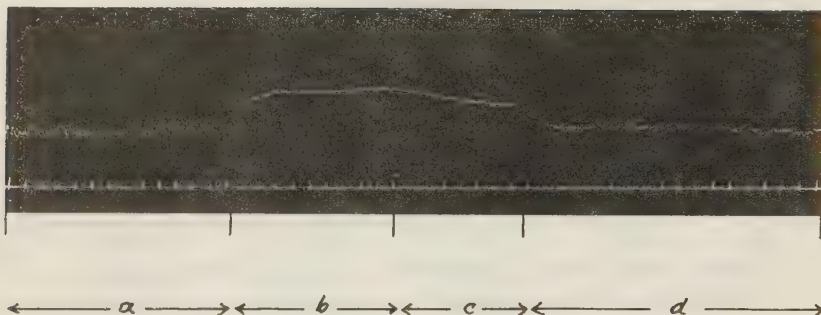


Abb.: 28

a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von H 783
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

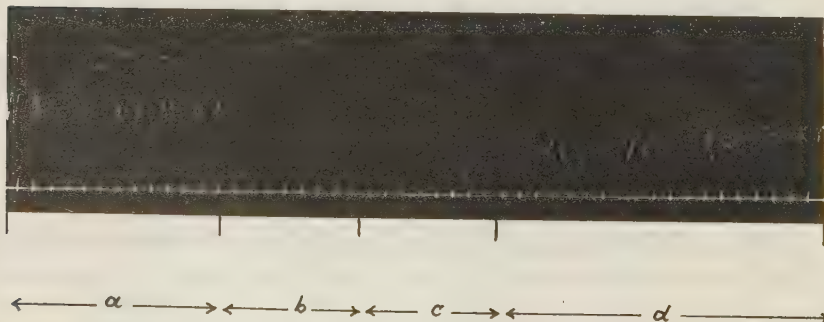


Abb.: 29

a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von H 783
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 22

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 0,05 mg%ige Lösung von H 783 (Spasmolytikum in Reinsubstanz)

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i%	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	39	5	12,82	67
2	K	27	6	22,22	66
3	K	18	5	27,78	56
4	F	17	8	47,06	59
5	K	15	4	26,67	56
6	K	59	10	16,95	65
7	K	42	7	16,67	64
8	K	11	5	45,45	63
9	K	7	2	28,57	70
10	F	16	7	43,75	68
11	F	15	3	20,00	45
12	F	40	5	12,50	62
13	K	23	6	26,09	54
14	F	19	4	21,05	61
Mittelwerte:		24,86	5,50	26,26	61,14

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i%	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	57	18	31,58	70
2	F	82	17	20,73	65
3	F	52	8	15,38	59
4	F	38	7	18,42	56
5	K	29	6	20,69	66
6	F	23	7	30,43	59
Mittelwerte:		46,83	10,50	22,87	62,50

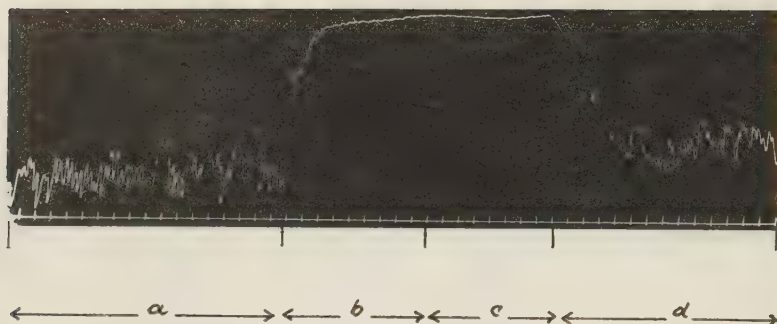


Abb.: 30

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 0,05 mg%ige Lösung von H 783
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

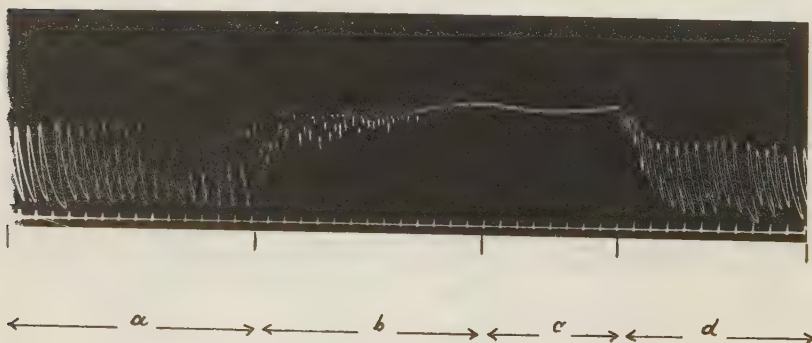


Abb.: 31

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
 b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
 c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 0,05 mg%ige Lösung von H 783
 d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 23

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 100 mg%ige Lösung des analgetischen Anteiles in Reinsubstanz

a) Corpus luteum - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	F	15	3	20,00	81
2	K	27	7	25,93	84
3	F	25	8	32,00	67
4	K	42	12	28,57	69
5	K	25	5	20,00	74
6	K	11	6	54,55	61
7	K	53	15	28,30	68
8	K	60	10	16,67	75
9	K	54	8	14,81	76
10	F	30	4	13,33	68
11	F	36	5	13,89	54
12	F	37	6	16,22	69
13	K	23	14	60,87	78
14	K	32	3	9,38	63
Mittelwerte:		33,57	7,57	25,32	70,50
=====					

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i. %	Zeit "t"
1	2	3	4	5	6
1	K	111	19	17,12	67
2	K	99	15	15,15	78
3	K	84	23	27,38	75
4	K	77	21	27,27	84
5	F	52	15	28,89	79
6	F	63	8	12,70	70
Mittelwerte:		81,00	16,83	21,42	75,50
=====					

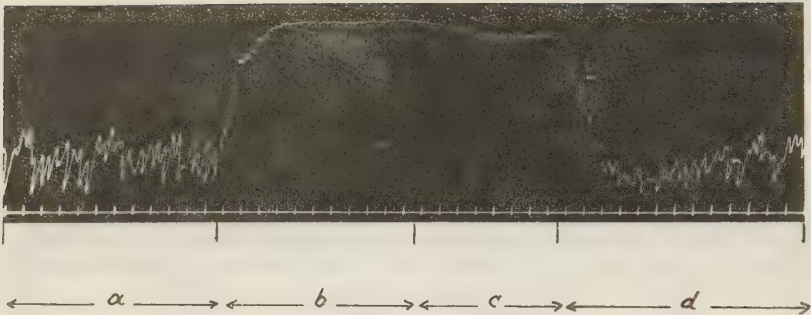


Abb.: 32

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 100 mg%ige Lösung der analgetischen Komponente im Isaverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

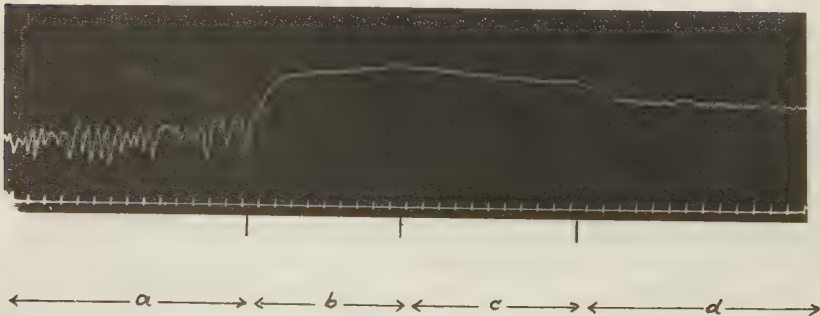


Abb.: 33

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 100 mg%ige Lösung der analgetischen Komponente im Isaverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 24

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuch: 100 mg%ige Lösung der analgetischen Komponente,
darauf folgend eine 1 mg%ige Lösung des spasmoly-
tischen Anteiles. (Beide Isaverin-Komponenten in
Reinsubstanz)

a) Corpus luteum-Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i%
1	2	3	4	5
1	K	53	15	28,30
2	K	73	10	13,70
3	F	23	6	26,09
4	F	37	12	32,43
5	F	39	16	41,02
6	K	13	4	30,77
7	K	44	14	31,82
8	K	15	5	33,33
9	K	36	8	22,22
10	F	43	22	51,16
11	K	19	9	47,37
12	F	43	21	48,84
13	F	35	13	37,14
14	K	34	12	35,29
Mittelwerte:		36,21	11,93	34,25

b) Follikel - Phase

Versuch Nr.	K=Kuh F=Färse	Kontrakturhöhe "K"	Spasmolyse "S"	Spasmolytische Wirksamkeit i%
1	2	3	4	5
1	F	64	15	23,44
2	K	47	9	19,15
3	K	68	9	13,24
4	F	27	8	29,63
5	F	54	20	37,04
6	F	57	24	42,11
Mittelwerte:		52,83	14,17	27,44

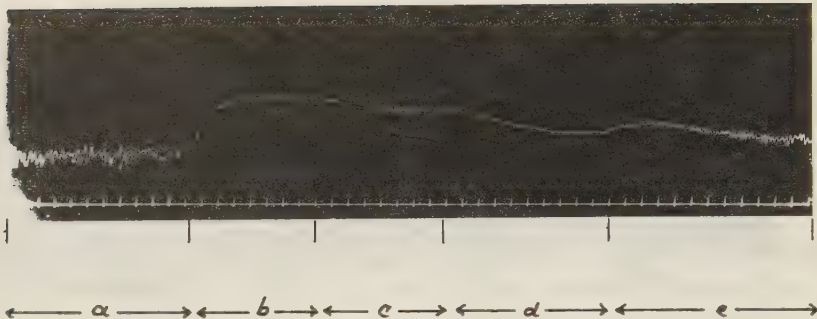


Abb.: 34

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 100 mg%ige Lösung der analgetischen Komponente im Isaverin
- d = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von H 783
- e = Normalringerlösung (5 mM K^+)

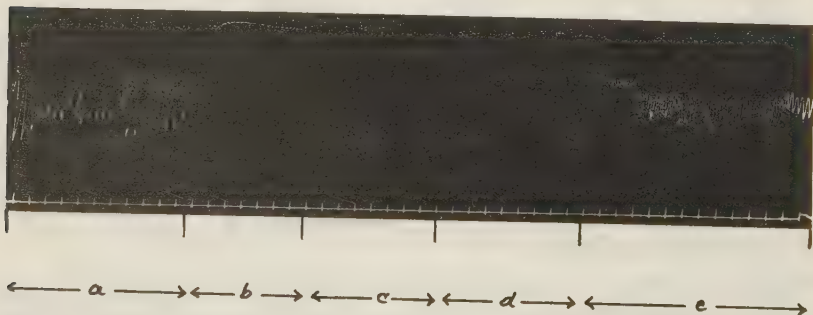


Abb.: 35

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 100 mg%ige Lösung der analgetischen Komponente im Isaverin
- d = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung von H 783
- e = Normalringerlösung (5 mM K^+)

Tabelle: 25

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler
Versuche mit den beiden Komponenten (H 783 u. Novalgin) des Isaverins in Reinsubstanz,
getestet während der Corpus luteum - Phase

	0	1	2	3	4	5	6	7
Spasmolytikum	n	ΣX	ΣX^2	$(\Sigma X)^2/n$	SAQ	S^2	S	$\frac{S}{\sqrt{n}}$
H 783 1 mg%	14	562,69	24.412,63	22.615,72	1.796,91	138,22	11,76	3,14
H 783 0,05 mg%	14	367,58	11.396,97	9.651,08	1.745,89	134,30	11,59	3,10
Novalgin 100 mg%	14	354,52	12.013,27	8.977,46	3.035,81	233,52	15,28	4,09
Novalgin 100 mg% + H 783 1 mg%	14	479,48	17.838,91	16.421,51	1.417,40	109,03	10,44	2,79

Tabelle: 26

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler
Versuche mit den beiden Komponenten (H 783 u. Novalgin) des Isaverins in Reinsubstanz,
getestet während der Follikel - Phase

	0	1	2	3	4	5	6	7
Spasmolytikum	n	ΣX	ΣX^2	$(\Sigma X)^2/n$	SAQ	S^2	S	$\frac{S}{\sqrt{n}}$
H 783 1 mg%	6	203,79	7.161,20	6.921,73	239,47	47,89	6,92	2,82
H 783 0,05 mg%	6	137,23	3.356,93	3.138,68	218,25	43,65	6,61	2,70
Novalgin 100 mg%	6	128,51	3.011,84	2.752,47	259,37	51,87	7,20	2,94
Novalgin 100 mg% + H 783 1 mg%	6	164,61	5.114,60	4.516,08	598,52	119,70	10,94	4,47

Den Tabellen 21 - 25 sind die Werte für die nächstfolgenden Zusammenfassungen entnommen. Daraus ergeben sich die Mittelwerte der spasmolytischen Wirksamkeit mit ihren mittleren Abweichungen und die Werte der Spasmolysesteilheit, die für die Versuche mit der analgetischen und darauffolgenden spasmolytischen Komponente des Isaverins nicht ermittelt wurden.

Tabelle: 26a

Mittelwerte u. mittlerer Fehler während der Corpus luteum-Phase

H 783 (1 mg%)	40,19 ± 3,14
H 783 (0,05 mg%)	26,26 ± 3,10
analg.K. (100 mg%)	25,32 ± 4,09
analg.K. (100 mg%)	
+ H 783 (1 mg%)	34,25 ± 2,79

Tabelle: 26b

Mittelwerte u. mittlerer Fehler während der Follikel-Phase

H 783 (1 mg%)	33,97 ± 2,82
H 783 (1 mg%)	22,87 ± 2,70
analg.K. (100 mg%)	21,42 ± 2,94
analg.K. (100 mg%)	
+ H 783 (1 mg%)	27,44 ± 4,47

Tabelle: 27a

Index der Spasmolysesteilheit während der Corpus luteum-Phase

H 783 (1 mg%)	1,24
H 783 (0,05 mg%)	0,90
analg.K. (100 mg%)	1,07

Tabelle: 27b

Index der Spasmolysesteilheit während der Follikel-Phase

H 783 (1 mg%)	1,31
H 783 (0,05 mg%)	1,67
analg.K. (100 mg%)	2,21

Die spasmolytische Wirksamkeit in Prozent vom Isaverin als Gesamtpräparat und von den Einzelkomponenten werden in der Abbildung 36 noch einmal graphisch miteinander verglichen.

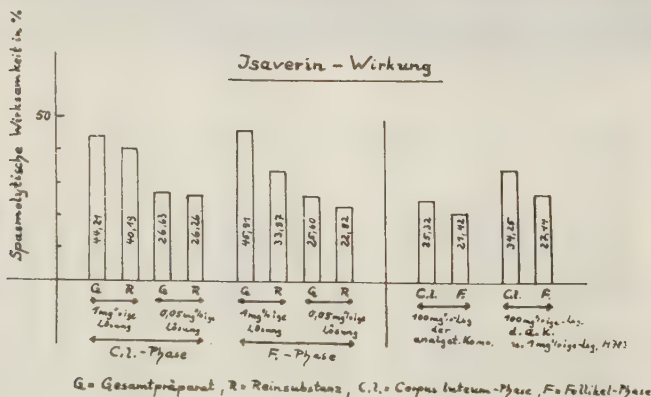


Abb.: 36

Testsubstanz: Isaverin (E. Merck)

Versuche mit einer 5 mg%igen Lösung des analgetischen Anteil-
les in Reinsubstanz ergeben keine oder nur derartig gering-
gradige spasmolytische Abfälle, daß sie mit diesem Testver-
fahren nicht erfaßbar sind.

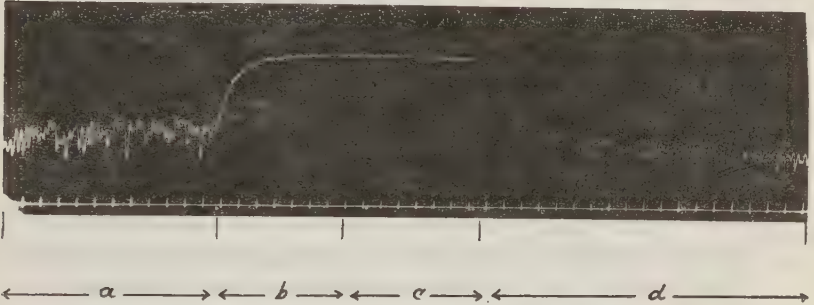


Abb.: 37

- a = Spontanmotilität während der Corpus luteum Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 5 mg%ige Lösung der anal-
getischen Komponente im Isaverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

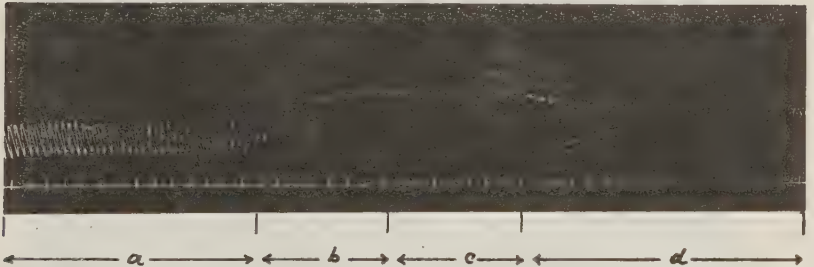


Abb.: 38

- a = Spontanmotilität während der Follikel - Phase
- b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
- c = 40 mM K^+ - Ringerlösung + 5 mg%ige Lösung der anal-
getischen Komponente im Isaverin
- d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

E. Besprechung der Ergebnisse

Vier Spasmolytika - Efosin, Isaverin, Monzal, Paverin - in Lösungen verschiedener Konzentrationen waren Ausgangspunkt der Untersuchungen zur Ermittlung der spasmolytischen Wirksamkeit und der Spasmolysesteilheit dieser Substanzen. Nach dem Vorbild von JUNG, der eine quantitative Auswertung der Spasmolytika auf dem Umweg über eine Kaliumkontraktur erreicht, wurden auch in dieser Arbeit die Uterusmuskelpreparate vom Rind durch eine 40 mM K^+ - Ringerlösung zur Kontraktur gebracht und das Ausmaß des Abfalls von der Kontrakturnhöhe nach Zugabe spasmolytischer Substanzen als Maß für die spasmolytische Wirksamkeit verwendet. Dieser spasmolytische Effekt wurde sowohl in der Corpus luteum - Phase als auch in der Follikel - Phase getestet.

Obwohl die mit der Methode von JUNG gewonnenen Ergebnisse am Myometriummstreifen von großem Nutzen sind, kann aber eine unmittelbare Übertragung der Resultate auf den Gesamtorganismus des Tieres selbst bei optimaler Versuchsgestaltung und Auswertung nur mit großen Vorbehalten geschehen, da die Reaktionsbedingungen am isolierten Organ und am lebenden Organismus zu verschieden sind.

Bei den in vorliegender Arbeit am isolierten Präparat gewonnenen Ergebnissen über die Wirksamkeit der spasmolytischen Substanzen Efosin, Isaverin, Monzal und Paverin am Rinderuterus wäre eine Überprüfung in vivo notwendig. Leider fehlen hierfür geeignete Testverfahren für das Großtier.

Neben der unterschiedlichen Spontanmotilität in den einzelnen Zyklusphasen zeigen sich auch hinsichtlich des Verhaltens bei der Kaliumkontraktur Abweichungen. In der Corpus luteum - Phase (C.l.-Ph.) ist die Kontrakturnhöhe im Durchschnitt niedriger als in der Follikel-Phase (F.-Ph.) mit Ausnahme der Tabellen 7 - 8 u. 16. Im allgemeinen werden die Amplituden der Spontanmotilität in der C.l.-Ph. beim Übergang zur Kontraktur um ein Vielfaches überragt, während in der F.-Ph. die Amplituden bei einem

Teil der Versuche nicht wesentlich überschritten werden, beim anderen Teil die gleiche Kontrakturform wie in der Lutealphase auftritt. Daß die Kontraktur in Höhe der größten Amplitude verharret, wie es ZIMMERMANN beim Schweineuterus als Charakteristikum der F.-Ph. erachtet, kann bei den Versuchen mit Rinderuteri nicht gefunden werden. Auffällig ist allerdings die frequentere Motilität bei beginnender Kaliumkontraktur, die bei beiden Zyklusphasen zu beobachten ist. Den Spontanbewegungen der F.-Ph. ist es eigen, bedingt durch die vorherigen großen Schwingungsweiten, daß sie nur sehr schwer eine glatte motilitätsfreie Kontraktur erreichen. Wie aus den Abbildungen ersichtlich, behält die Kontraktur nicht immer die erlangte Tonuslage bei, sondern weist oft einen allmählich ansteigenden oder abfallenden Verlauf auf, was bei der Auswertung der Mechanogramme berücksichtigt werden muß.

Vergleicht man nun die Mittelwerte der spasmolytischen **Wirksamkeit der geprüften Substanzen in verschiedenen** Lösungskonzentrationen miteinander, so ist folgendes zu erkennen:

Die prozentuale Spasmolysewirkung ist sowohl bei 1 mg%-igen als auch bei dosierungsabhängigen Lösungen der Spasmolytika in der C.l.-Ph. größer als in der F.-Ph. Eine Ausnahme bilden das Isaverin in 1 mg%iger Lösung und das Efosin in dosierungsabhängiger Lösung, bei denen in der F.-Ph. ein besserer spasmolytischer Effekt nachweisbar ist.

Die Mittelwerte der spasmolytischen Wirksamkeit in 1 mg%-igen Lösungen schwanken zwischen 44,21 % (Isaverin) und 50,08 % (Efosin) in der C.l.-Ph. und zwischen 44,92 % (Paverin) und 48,18 % (Monzal) in der F.-Ph. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß bei 1 mg%-igen Lösungen alle vier getesteten spasmolytischen Substanzen etwa den gleichen spasmolytischen Effekt besitzen. Im Mittel beträgt er in der C.l.-Ph. 47,86 % und in der F.-Ph. 46,72 % der ursprünglichen Kontrakturnhöhe.

Errechnet man die arithmetischen Mittel aus der mittleren Spasmolysewirksamkeit beider Zyklusphasen für jedes Medikament (welche Werte in der Abbildung 17 zugrunde gelegt wurden), so würde zwar die krampflösende Wirkung vom Efosin mit 48,98 % über Monzal mit 48,24 %, Paverin mit 46,90 % zum Isaverin hin mit 45,06 % abnehmen. Diese prozentualen Unterschiede sind aber nicht signifikant, so daß eine derartige Abstufung nicht vertretbar erscheint.

Varianzen, Streuungen und mittlere Fehler sind in der C.l.-Ph. durch ihre Ausgeglichenheit charakterisiert. Die in der F.-Ph. auftretenden größeren Unterschiede sind durch die geringere Anzahl Versuche und durch eine schwierigere Auswertung der Mechanogramme, bedingt durch den ungleichmäßigen Übergang zur Kontraktur zu erklären.

Aus den Tabellen 12 a u. b, 20a u. b u. 27 a u. b geht hervor, daß der Index der Spasmolysesteilheit bei allen Versuchen, das Spasmolytikum Paverin ausgenommen, in der F.-Ph. größer als in der C.l.-Ph. ist, was besonders beim Monzal zum Ausdruck kommt.

Die größere spasmolytische Wirksamkeit in der C.l.-Ph. haben die Spasmolytika in dosierungsabhängigen Lösungen mit denen 1 mg%iger Lösungen gemeinsam. Die Mittelwerte des spasmolytischen Effektes bei dosierungsabhängigen Lösungen bewegen sich zwischen 48,57 % und 26,63 % in der C.l.-Ph. und zwischen 44,58 % und 25,60 % in der F.-Ph. Es wird hier deutlich, daß die an Uterusmuskelsegmenten des Rindes getesteten vier Spasmolytika in dieser Lösungskonzentration eine unterschiedliche Wirkung erzielen. Ihr spasmolytischer Effekt nimmt in der Reihenfolge Monzal, Paverin, Efosin, Isaverin ab. Für Monzal und Paverin ergeben sich etwa gleichwertige Resultate, während Efosin und Isaverin in signifikanter Weise abfallen. Diese Ergebnisse geben zu bedenken, ob das angewandte Verfahren nach JUNG wirklich für quantitative Testung der Spasmolytika bei Großtieren geeignet ist. Andererseits könnte man den signifikanten Wirkungs-

abfall des Efosin und Isaverin gegenüber Monzal und Paverin in dosierungsabhängigen Lösungen damit begründen, daß die Dosierungen für diese beiden Präparate zu niedrig bzw. die von Monzal und Paverin zu hoch angegeben werden. Im einzelnen betragen die Werte der spasmolytischen Wirksamkeit in der C.l.-Ph.: Monzal 48,57 %, Paverin 47,30 %, Efosin 33,21 % und Isaverin 26,63 % und in der F.-Ph.: Monzal 44,58 %, Paverin 43,84 %, Efosin 35,23 % und Isaverin 25,60 %.

Die Einzelkomponenten des Isaverins wurden untersucht, weil es möglich erschien, daß durch den analgetischen Anteil des Medikamentes die spasmolytische Wirksamkeit beeinträchtigt wird. Die Versuchsergebnisse weisen auf eine solche und zwar positive Beeinflussung hin, denn die Mittelwerte des spasmolytischen Effektes bei 1 mg%-iger Lösung der spasmolytischen Komponente (H 783) liegen in beiden Zyklusphasen (40,19 % u. 33,97 %) niedriger als bei gleicher Lösungskonzentration des Gesamtpräparates. Hingegen sind die Werte bei dosierungsabhängigen Lösungen vom Gesamtpräparat und H 783 kaum voneinander abweichend. In dieser Konzentration ist die spasmolytische Wirkung der analgetischen Komponente (5 mg%) so gering, daß sie nicht zu meßbaren Größen führt (Abb. 37 u. 38).

Der analgetische Anteil des Isaverins in 100 mg%iger Lösung erzielt allerdings in den Versuchen eine Spasmolyse von 25,32 % in der C.l.-Ph. und 21,42 % in der F.-Ph.

Addiert man die Mittelwerte der spasmolytischen Wirksamkeit beider Isaverinkomponenten (1 mg%ige Lösung des spasmolytischen und 100 mg%ige Lösung des analgetischen Anteiles; im Verhältnis also wie sie im injektionsfertigen Medikament vorhanden sind), dann ergeben die Resultate einen höheren Wert als die Versuche mit 1 mg%-iger Lösung des Gesamtpräparates. Demnach ist ein Synergismus hinsichtlich der muskulotropen Spasmolysewirkung unwahrscheinlich. Bei diesem Testverfahren kann natür-

lich nicht die zentralanalgetische Wirkung des einen Isaverinbestandteiles überprüft werden.

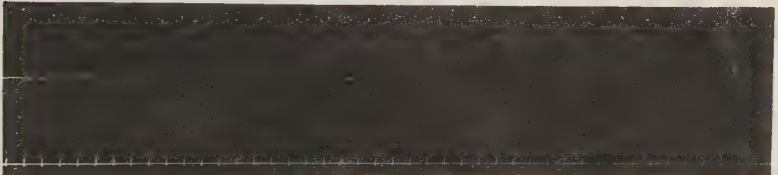
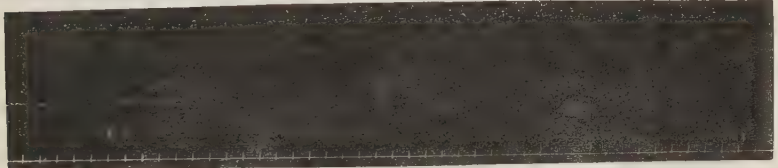
Läßt man nun auf den durch 100 mg%ige Lösung der analgetischen Isaverinkomponente beeinflussten Uterusmuskel sofort eine 1 mg%ige Lösung von H 783 einwirken, erfolgt zwar ein neuer Tonusabfall, aber der Gesamtwert für die spasmolytische Wirksamkeit liegt dann noch unter dem einer 1 mg%igen Lösung des Injektionspräparates. Nach der vorausgegangenen Spasmolyse, hervorgerufen durch die erste, analgetische Komponente des Isaverins, scheint durch die zweite am gleichen Myometriumpräparat keine volle spasmolytische Wirkung mehr einzutreten.

Inwieweit bei den Versuchen die Lösungsvermittler in den verwendeten Substanzen die spasmolytische Wirksamkeit beeinflussen, konnte in dieser Arbeit nicht geklärt werden; jedoch muß bei der Beurteilung der Resultate dieser Möglichkeit Rechnung getragen werden. Es ist nämlich bekannt, daß Lösungsvermittler allein an Myometriumstreifen einen spasmolytischen Effekt bewirken (SCHWALM, MOSLER, 1965; GEHRING, 1966).

Um anhand dieser Untersuchungsmethode treffende Aussagen über die praktische Anwendung der vier Spasmolytika in der Rindergeburtschilfe machen zu können, wären Versuche, in denen zur Zeit des Partus gewonnene Myometriumstreifen geprüft werden, erforderlich.

F. Spontanmotilität, Kaliumkontraktur und Spasmolyse bei Uteri mit pathologischen Eierstocksbe-
funden

Neben den bisher geprüften Uteri, bei denen makroskopisch keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden konnten, wurden hier Muskelstreifen aus etwa 10 solcher Rinderuteri getestet, die polycystische Ovarien aufwiesen. Diese Versuche sind nicht mathematisch ausgewertet worden. Die Ergebnisse sollen wegen ihres charakteristischen Kurvenverlaufes nur photographisch wiedergegeben werden.



- a = Spontanmotilität
b = Kaliumkontraktur durch 40 mM K^+ - Ringerlösung
c = 40 mM K^+ -Ringerlösung + 1 mg%ige Lösung des Spasmolytikums
d = Normalringerlösung (5 mM K^+)

G. Besprechung der Ergebnisse

Die Mechanogramme, die die Spontanmotilität, Kaliumkontraktur und Spasmolyse von Muskelsegmenten aus Uteri **mit polysystischen Eierstöcken wiedergeben, zeigen** im Vergleich zu den vorangegangenen Abbildungen einige Besonderheiten.

Die Spontanmotilität ist mit ihren niedrigen Amplituden und Tonusschwankungen der der Corpus luteum-Phase identisch. Oft ist sie nur von geringer Aktivität.

Beim Übergang zur Kaliumkontraktur wird entweder nur kurzfristig eine Tonuszunahme beobachtet oder das Muskelpräparat reagiert sofort mit einem Tonusabfall. In jedem Fall liegt dann die motilitätsfreie Kontraktur unter dem Ausgangstonus, also der "normalen" Kaliumkontraktur genau umgekehrt proportional. Auf die Zugabe von Lösungen der Testsubstanzen hin, kommt es zum gewöhnlichen spasmolytischen Abfall. Nach Umschaltung auf die Normalringerlösung wird nach unterschiedlicher Zeitdauer die Ausgangshöhe der Motilität wieder erreicht.

Dieses abwegige Verhalten bei der Kaliumkontraktur konnte in ähnlicher Weise auch bei Verwendung einer Kaliumringerlösung mit erhöhter K^+ -Konzentration (60 mM K^+) an Uteri mit physiologischem Ovarialbefund erzielt werden. Es könnte somit eine höhere extrazelluläre K^+ -Konzentration im Uterusgewebe in diesen Fällen vorliegen, die den Tonusabfall bei der Kontraktur bedingen. Ob überhaupt und inwieweit das Kalium-Ion allein in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

H. Zusammenfassung

1. Die Spontanmotilität des Rinderuterus ist zyklusabhängig. Sie weist ein Minimum an Aktivität in der Corpus luteum-Phase und ein Maximum in der Follikel-Phase auf.
2. Die Kontraktionsaktivität verstärkt sich vom Uteruskörper zu den Hornspitzen hin ständig in beiden Zyklusphasen.
3. Die vier geprüften Spasmolytika - Efosin, Isaverin, Monzal, Paverin - in 1 mg%igen Lösungen haben in etwa die gleiche spasmolytische Wirksamkeit (ca. 47%). Gegenüber der Follikel-Phase zeigen die Testsubstanzen in der Corpus luteum-Phase einen höheren, wenn auch nicht signifikanten, Wirkungsgrad.
4. In dosierungsabhängigen Lösungen nimmt der spasmolytische Effekt in der Corpus luteum-Phase vom Monzal mit 48,57 % über das Paverin mit 47,30 % und Efosin mit 33,21 % zum Isaverin hin mit 26,63 % ab; ebenso in der Follikel-Phase: Monzal 44,58 %, Paverin 43,84 %, Efosin 35,23 % und Isaverin 25,60 %.
5. Sowohl der spasmolytische als auch der analgetische Anteil des Isaverin wirken am isolierten Organ muskulotrop. Die prozentuale Spasmolysewirksamkeit jeder Einzelkomponente liegt dabei unter der des Gesamtpräparates.
6. Für alle vier Spasmolytika in den verschiedenen Lösungskonzentrationen gilt, daß der Index der Spasmolysesteilheit in der Follikel-Phase größer als in der Corpus luteum-Phase ist.
7. Im Gegensatz zu dem normalen Kontrakturanstieg bei einer 40 mM K^+ - Ringerlösung, reagieren Muskelsegmente aus Uteri, bei denen zystisch entartete Ovarien diagnostiziert wurden, mit einem Tonusabfall. Die Motilität ist mit der der Corpus luteum-Phase identisch.

IV. Literaturverzeichnis

1. ARBEITER, K.: Die normale Geburt der Hündin und die Behandlung funktioneller Geburtsstörungen mit dem Spasmolytikum "Monzal".
Mhefte Vet.Med. 14, 267 (1959)
2. BENESCH, F. u. STEINMETZGER, K.: Über die Registrierung der Uteruskontraktionen beim lebenden Rind nach Lentinwirkung.
Wiener tierärztl.Mschrft. 8, 225 (1936)
3. BERNSTEIN, J.: Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme.
Pflügers Arch.Physiol. 92, 521 (1902)
4. BETHE, A. u. FRANKE, F.: Versuche über die Kalikontraktur.
Biochem.Zschr. 156, 190 (1925)
5. BIERBAUM, H.: Abkürzung der Geburtsdauer durch das Spasmolytikum Efosin.
Landarzt 34, 848 (1955)
6. BLASIUS, R. u. SCHUCK, J.: Elektrophoretische Untersuchungen von Uterusmuskelpoteinen infantiler und mit Oestrogenen behandelter infantiler Kaninchen.
Klin.Wschr. 33, 276 (1955)
7. BROCK, N., LORENZ, D. u. BARTLING, H.: Quantitative Prüfung von Spasmolytika am Ganztier.
Arch. Exper. Path. u.Pharmakol. 215, 512 (1952)
8. BROCK, N., GEKS, F.J. u. LORENZ, D.: Statistische Grundlagen der Auswertung von Spasmolytika am isolierten Organ.
Arch. Exper.Path. u. Pharmakol. 215, 492 (1952)
9. CONRAD, W.: Unsere Erfahrungen bei der Anwendung des synthetischen Spasmolytikums Efosin unter der Geburt.
Med.Diss., Münster (1955)
10. CRETIVS, K.: Energiereiche Phosphate in der menschlichen Uterusmuskulatur.
Fortschr.Geburtsh. Gynäk. 7, 29-42 (1958)
11. CSAPO, A.: The Mechanism of Effect of the Ovarien Steroids.
Recent.Progr.Hormone Res. 12, 405 (1955)

12. CSAPO, A.: Zur Molekular-Physiologie und Regulation des Uterus.
Bibl. gynaec. 20, 27 (1959)
13. CUPPS, P.T. and ASDELL, S.A.: Changes in the physiology and pharmacology of the uterine muscles of the cow in relation to the estrous cycle.
J. Anim. Sci. 3, 351 (1944)
14. DÖCKE, F.: Untersuchungen zur Uteruskontraktilität beim Rind.
Arch. exper. vet.med. 16, 1205-1307 (1962)
15. ENBERGS, H.: Zyklusabhängige Motilität des isolierten Uterusmuskels beim Hausschwein und ihre Beeinflussung durch Syntocinon und Monzal.
Vet.Inaug.Diss., Gießen (1963)
16. ENGELHORN, R. u. SCHMIDT, L.: Vergleichende Untersuchungen über Atropin, Papaverin u. 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-dimethylamino-4-phenylbutanhydrochlorid (an einer neuen Methode zur Auswertung von Spasmolytika am Uterus der Ratte).
Arzneim. Forsch. 6, 454-457 (1956)
17. EVANS, E.J. and MILLER, F.W.: Uterine motility in the cow.
Am. J. Physiol. 116, 44 (1936)
18. FLECKENSTEIN, A.: Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip im Muskel und Nerv.
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955)
19. FRANK, R.T., BORNHAM, C. and GUSTAVSON, R.G.: A new method of assaying the potency of the female sex hormone based upon its effect on the spontaneous contraction of the uterus of the white rat.
Amer. J. Physiol. 74, 395 (1925)
20. GEBHARDT, H.: Grundriß der Pharmakologie - Toxikologie und Arzneiverordnungslehre.
Verlag Müller-Steinicke, München (1964)
21. GEHRING, W.: Persönliche Mitteilungen
Gießen (1966)
22. GREVEN, K.: Die Aktionsströme der glatten Muskulatur der Hohlorgane und ihre Beziehung zur Erregungsbildung und Erregungsleitung.
Klin.Wschr. 33, 241 (1955)
23. GREVEN, K.: Zur Physiologie der Uterusmuskulatur.
Bibl. gynaec. 20, 2 (1959)

24. HASSELBACH, W. u. LEDERMAIR, O.: Die kontraktile Proteine der Skelett- und Uterusmuskulatur. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 15-28 (1958)
25. HASSELBACH, W.: Mechanismen zur Muskelkontraktion und ihre intrazelluläre Steuerung. Naturwissenschaften 7, 249-256, Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1963)
26. HOTOVY, R., HEPDING, L. u. KELLER, E.: Kurzmitteilung über die spasmolytische Wirkung von Dihydropapaverin auf den Darm bei Tieren. Berliner Münchner tierärztl. Wschr. 4, 60 (1954)
27. HUBER, R.: Die Aufhebung des Oxytocinismus am Uterus der gebärenden Frau als Test für geburtshilfliche Spasmolytika. Zschr. Geburtsh. u. Gynäk. 149, 1 (1957)
28. HUBER, R.: Einige neuere Ergebnisse der Uterusphysiologie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 378 (1958)
29. HUBER, R.: Zur Frage nach dem "pacemaker" am menschlichen Uterus. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 99 (1958)
30. JUNG, H.: Über die Aktionspotentiale am schwangeren und nichtschwangeren Uterus. Pflügers Arch. Physiol. 262, 13 (1955)
31. JUNG, H.: Über die Beziehung der Aktionspotentiale des Uterus zur mechanischen Leistung. Pflügers Arch. Physiol. 263, 419 (1956)
32. JUNG, H.: Über den Einfluß der Oestrogene und Gestagene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus. Pflügers Arch. Physiol. 263, 427 (1956)
33. JUNG, H.: Über die Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 4 (1958)
34. JUNG, H.: Die Bedeutung des Membranpotentials der Uterusmuskulatur für die Erregung und Erregbarkeit. Bibl. gynaec. 20, 52-63 (1959)

35. JUNG, H.: Über Ruhepotentiale, Aktionspotentiale und Erregungsbedingungen der Uteruseinzelfaser zur Zeit des Geburtsbeginns. Pflügers Arch. Physiol. 269, 107 (1959)
36. JUNG, H.: Eine neue Methode zur quantitativen Testung spasmolytischer Substanzen. Arzneim. Forsch. 12, Heft 1-12, 1212 (1962)
37. JUNG, H.: Wirkungsweise und Anwendung spasmolytischer Substanzen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 7, 635 (1962)
38. JUNG, H.: Zur Physiologie und Klinik der hormonalen Uterusregulation. S. Karger, Basel - New York (1965)
39. KELLER, E. u. ENENKEL, H.J.: Über ein neues Spasmolytikum. Berliner Münchner tierärztl. Wschr. 76, 348 (1963)
40. KELLNER, H.-M.: Motilität des isolierten Uterusmuskels beim Hausschwein unter spezifischem hormonalen Einfluß. Vet. Inaug. Diss. Gießen (1963)
41. KOK, F. u. SEEL, H.: Uterusbewegungen und Eireife. Klin. Wschr. 1265 (1929)
42. KREBITZ, S.: Beitrag zur Anwendung von Monzal in der Veterinärgeburtschilfe. Tierärztl. Umschau 6, 187 (1960)
43. KRÖLLING, O. u. GRAU, H.: Lehrbuch der vergleichenden Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere. Parey-Verlag, Berlin, Hamburg (1960)
44. KÜPFER, M.: Beiträge zur Morphologie der weiblichen Geschlechtsorgane bei den Säugetieren. Denkschr. schweiz. naturf. Ges. 56 (1920)
45. KÜST, D. u. SCHAETZ, F.: Fortpflanzungsstörungen der Haustiere. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1949)
46. LEDERMAIR, O. u. HASSELBACH, W.: Der Einfluß der weiblichen Geschlechtshormone auf die mechanische Leistung der isolierten kontraktilen Proteine des Uterusmuskels. Bibl. gynae. 20, 39 (1959)
47. LEIBRECHT, R.: Über die Struktur der Ringmuskelschicht am Uterus von Rind und Schwein und ihre funktionelle Bedeutung. Vet. Diss., München (1953)

48. LEONHARDT, A.: Erfahrungen mit dem Spasmolytikum Efosin unter der Geburt und in der Nachgeburtsperiode.
Medizinische 25, 926 (1956)
49. LEOPOLDER, K.A.: Zur Anwendung einer muskulotrop-spasmolytischen Substanz in der konservativen Geburtshilfe.
Ther. d. Gegenw. 9, 440 (1959)
50. LINDNER, E.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Uterusmuskulatur und der Hypophysin-Wirkung durch Derivate der Diphenylmethanreihe und eines basisch alkylierten 4-Oxy-benzophenonkarbonsäureesters.
Zschr. Geburtsh. 144, 53 (1955)
51. LÖFFELHOLZ, A.: Untersuchungen über die Anwendung des Spasmolytikums Monzal in der Rindergeburtshilfe.
Vet. Inaug.Diss., Humboldt-Universität, Berlin (1965)
52. MARSHALL, J.M.: Effects of oestrogen and progesterone on single uterine muscle fibers in the rat.
Amer.J.Physiol. 179 (1959)
53. MARTIN-SCHAUDER: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere III. Band
Verlag von Schickhardt u. Ebner, Stuttgart (1938)
54. MASCHTOWSKI, L.: Erfahrungen mit Monzal in der tierärztlichen Praxis.
Tierärztl.Umschau, 5, 1959 (1961)
55. MEINECKE, V.: Spasmolyse und Geburtsdauer.
Zbl. Gynäk. 80, 30 (1958)
56. MÜLLER, B.: Anwendungsmöglichkeit des Medikaments Efosin bei Dysmenorrhoe.
Dtsch. med.Wschr. 33, 25, 736 (1957)
57. NICKEL, R.,
SCHUMMER, A. u.
SEIFERLE, E.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
Parey-Verlag, Berlin, Hamburg, Bd. 2 (1960)
58. OVERTON, E.: Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie.
Pflügers Arch.Physiol. 92, 115 (1902)
59. OVERTON, E.: Über die Unentbehrlichkeit von Natrium-(oder Lithium-) Ionen für den Contractionsact des Muskels.
Pflügers Arch. Physiol. 92, 346 (1902).

60. OVERTON, E.: Studien über die Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven.
Pflügers Arch. Physiol. 105, 176 (1904)
61. PREUSS, F.: Untersuchungen zu einer funktionellen Betrachtung des Myometriums vom Rind.
Vet. Habil.-Schrift, Hannover (1952)
62. PREUSS, F.: Beschreibung und Einteilung des Rinderuterus nach funktionellen Gesichtspunkten.
Anatom. Anzeiger, Bd. 100, Heft 1/4 (1953)
63. PROSSER, C.L.: Comparative Physiology of Activation of Muscles, the structure and function of Muscle.
Academic Press, New York - London (1960)
64. REICHEL, H.: Muskelphysiologie.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960)
65. REIN u. SCHNEIDER: Physiologie des Menschen.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964)
66. RIBITSCH, F. u. MORARI, M.: Erleichterung und Abkürzung der Geburt mit einer neuen muskulotropen Substanz.
Medizinische 35, 1337 (1958)
67. RICHTER - TILLMANN: Die Schwangerschaftsdiagnose beim Rind.
Paul Parey in Berlin u. Hamburg (1956)
68. RÜSSE, M.: Efosin in der Tiergeburtshilfe.
Blaue Hefte für den Tierarzt, Hoechst, 2, 7 (1962)
69. RÜSSE, M.: Der Geburtsablauf beim Rind.
Eine Betrachtung des funktionellen Geschehens bei der Normalgeburt.
Vet. Habil.-Schrift, München (1963)
70. SCHÄETZ, F.: Die künstliche Besamung bei den Haustieren.
VEB. Gustav Fischer Verlag, Jena (1963)
71. SCHEUNERT u. TRAUTMANN: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
Parey-Verlag, Berlin, Hamburg (1965)
72. SCHIRMACHER, H.: Abkürzung der Eröffnungszeit und Erleichterung der Geburt durch eine neue muskulotrope Substanz.
Medizinische 36, 1269 (1956)

73. SCHUCK, J. u. BLASIVS, R.: Ein Beitrag zur Frage der Beeinflussung des Serumeiweißbildes durch Follikelhormon.
Klin.Wschr. 33, 498 (1955)
74. SCHUCK, J. u. BLASIVS, R.: Elektrophoretische Untersuchungen über die Wirkung der Sexualhormone auf den Aufbau der Strukturproteine der Uterusmuskulatur.
Klin.Wschr. 33, 1093 (1955)
75. SCHULTZ, G.W. u. KÜHNE, P.: Kreislaufanalytische Untersuchungen mit einem neuen Spasmolytikum.
Ärztl.Wschr. 12, 27, 601 (1957)
76. SCHULZ, L. Cl. u. GRUNERT, E.: Kritische Betrachtungen unserer Kenntnisse über den uterinen und ovariellen Geschlechtszyklus des Rindes.
Zentralbl. f. vet.med., Reihe A, Bd. 11, Heft 1 (1964)
77. SCHWALM, H., CRETIUS, K. u. LANGE, G.: Die kontraktiven Proteine im Uterusmuskel.
Arch. Gynäk. 185, 527 (1955)
78. SCHWALM, H., MOSLER, K.H.: Zur Frage der Progesteron-Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit.
Zbl. Gynäk. 87, 18 (1965)
79. SPURNY, J.: Die Wirkung des synthetischen Spasmolytikums Efossin in der Geburtshilfe.
Wiener Med.Wschr. 49, 1026 (1955)
80. STEINMANN, W.: Geburtsbeschleunigung durch ein synthetisches Spasmolytikum.
Medizinische 39, 1274 (1953)
81. TILLMANN, H.: in Richter - Götze: Tiergeburtschilfe.
Parey-Verlag, Berlin (1960)
82. TRAUTMANN u. FIEBINGER: Histologie und vergleichende mikroskopische Anatomie der Haustiere.
Parey-Verlag, Berlin, Heidelberg (1949)
83. VANDEMARK, N.L. and HAYS, R.L.: Spontaneous Motility of the Bovine Uterus.
Amer.J.Physiol. 172, 553 (1953)
84. van der KAAI, F. C.: Registrierung der Uteruskontraktion beim Rind.
Arch. Tierheilk. 57, 164 (1928)
85. VOLLMERHAUS, B.: Untersuchungen über die normalen zyklischen Veränderungen der Uterusschleimhaut des Rindes.
Vet. Inaug.Diss., Gießen (1957)

86. WAGNER, H.: Experimentelle Beiträge an isolierten Uteri zur Kontraktions- und Relaxationsförderung.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 89 (1958)
87. WOLFFRAM, E.: Funktionelle Störungen in der Eröffnungsperiode und deren Behandlung mit Spasmolytika.
Zbl. Gynäk. 80, 4 (1958)
88. ZIMMER, F.: Die elastischen Eigenschaften des Myometriums und ihre Bedeutung.
Bibl. gynaec. 20, 21-26 (1959)
89. ZIMMER, F.,
MARTIUS, G. u.
ENGELHORN, K.: Der Wirkungsmechanismus der Spasmolytika unter der Geburt.
Dtsch. med.Wschr. 85, 25, 883 (1960)
90. ZIMMERMANN, J.: Untersuchungen zur Spasmolyse des isolierten Uterusmuskels vom Hausschwein.
Vet. Inaug.Diss., Gießen (1964)

Am Schluß dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. H. Tillmann herzlich für die Überlassung des sehr interessanten Themas.

Herrn Dr. W. Gehring gilt mein besonderer Dank für seine allzeitige Betreuung und vielseitigen wissenschaftlichen Anregungen.

Ferner danke ich allen Angehörigen der Klinik, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit behilflich waren.

Lebenslauf

Am 23. September 1935 wurde ich, Manfred Ley, als Sohn des Vermessungstechnikers Erwin Ley und seiner Ehefrau Toni, geb. Schubert, in Bitterfeld (Sachsen-Anhalt) geboren.

Nach achtjähriger Grundschulzeit besuchte ich die Oberschule I in Bitterfeld, die ich nach bestandenen Abitur im Juni 1955 verließ.

Vom September 1955 bis September 1956 arbeitete ich in der Universitätstierklinik Halle a/S als Krankentierpfleger.

An der Ricarda-Huch-Schule in Gießen nahm ich von November 1956 bis April 1957 an einem Ergänzungskursus für Sowjetzonen-Abiturienten teil und erlangte somit die Hochschulreife für die Universitäten der Bundesrepublik.

Im Sommersemester 1957 wurde ich an der Justus Liebig-Universität in Gießen immatrikuliert, an der ich im Februar 1960 die Tierärztliche Vorprüfung und im August 1963 die Tierärztliche Prüfung ablegte.

Nach Beendigung der Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Curt Linß in Aumenau (Hessen) erhielt ich am 15. April 1964 die Approbation als Tierarzt.

Seit dem 1. Juni 1966 bin ich bei Herrn Dr. Kurt Gröneberg in Egloffstein (Oberfranken) als Assistent tätig.

Chemo-Druck
Chemoprint^{OHG}
Gießen